Tomografía por emisión de positrones. Fundamentos y aplicaciones clínicas

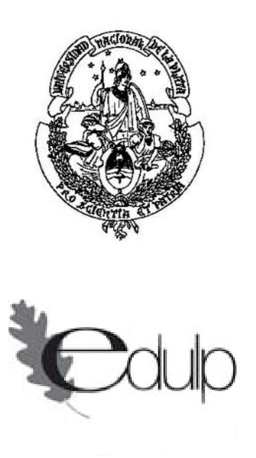
Luis Illanes
Amalia Perez

FACULTAD DE
CIENCIAS EXACTAS

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

FUNDAMENTOS Y APLICACIONES CLÍNICAS

Luis Illanes – Amalia Perez



2013

Illanes, Luis

Tomografía por emisión de positrones : fundamentos y aplicación clínica / Luis Illanes y Amalia Pérez. - 1a ed. - La Plata : Universidad Nacional de La Plata, 2013.

E-Book. ISBN 978-950-34-1033-2

1. Diagnóstico por Imágenes. 2. Tomografía Computada. I. Pérez, Amalia II. Título

CDD 616.075

Fecha de catalogación: 28/10/2013

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP

Universidad Nacional de La Plata – Editorial de la Universidad de La Plata

47 N.º 380 / La Plata B1900AJP / Buenos Aires, Argentina
+54 221 427 3992 / 427 4898
editorial@editorial.unlp.edu.ar
www.editorial.unlp.edu.ar

Edulp integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

Primera edición, 2013
ISBN 978-950-34-1033-2

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

EL PET, LAS IMÁGENES METABÓLICAS Y EL ROL DEL ESPECIALISTA EN FÍSICA MÉDICA

La tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés *Positron Emission Tomography*) es actualmente la herramienta diagnóstica más exhaustiva de la imagenología oncológica, con una incidencia creciente en cardiología y neurología. La obtención de la imagen con el PET es una técnica de alta complejidad muy empleada actualmente y cuyos resultados tienen enorme trascendencia diagnóstica proveyendo datos que ilustran sobre cambios específicos de procesos que tienen lugar a nivel molecular.

El PET, como la mayoría de los formidables avances que se observan en las nuevas formas de diagnóstico y tratamiento (Radiología Digital, Tomografía Computada, Resonancia Magnética, Laser, Ultrasonido, Radioterapia), proviene de conocimientos y técnicas aportadas fundamentalmente por la física. En el último medio siglo, además de la física, la biología, la medicina, la bioquímica, la química, la ingeniería, la computación y distintas técnicas de digitalización y tratamiento de las imágenes han contribuido con aportes centrales a las modernas técnicas de alta complejidad empleadas en el terreno de la salud. Por este motivo es que la modalidad PET excede los límites de cualquier formación unidisciplinar. Se incorpora así, un nuevo campo de estudio conocido hoy como Física Médica. (Podgorsak 2010).

El nuevo concepto de Diagnóstico por Imágenes (DxI), surgido de la integración de las modalidades tradicionales está indicando que estamos frente a un fenómeno nuevo eminentemente multidisciplinario. (Smith, 2011). En este nuevo ámbito, cada uno de sus actores, sin perder el eje en su formación de base, debe conocer los nuevos desafíos que restan por solucionar. En lo que respecta al PET, el incentivo es profundizar en el objetivo central de la Medicina Nuclear que es la detectabilidad temprana de las alteraciones metabólicas.

En este nuevo escenario del uso de la tecnología PET, se ha generado la necesidad imprescindible del entendimiento de dos profesionales centrales, el médico especialista y el físico médico.

Acerca de las imágenes moleculares

La naturaleza de la información que aspiramos obtener de los estudios de DxI, varía con la modalidad, con el desarrollo de la tecnología en que la misma se sustenta y con los paradigmas vigentes en la cultura médica de cada momento. La utilización del PET se sustenta en el concepto de ***imagen molecular***.

Se acostumbra a separar las modalidades en estructurales, y funcionales o metabólicas. Por ejemplo, los informes de la Tomografía Computada (TC) describen detalladamente formas y tamaños de la porción del cuerpo estudiada (datos estructurales). Por otro lado, podemos distinguir que los estudios de Medicina Nuclear, a través de la concentración y distribución de un radiofármaco en determinado órgano o porción del mismo, proveen información sobre el funcionamiento del mismo.

Dichas características no son un atributo específico y perdurable, propio de las distintas modalidades de DxI. Estructural, metabólico o funcional, son, en todo caso, adjetivos que califican a los datos según cómo los interpretamos.

Un método de DxI puede brindar excelente información de formas y tamaños (datos estructurales), pero con el desarrollo de la tecnología que lo respalda, se adentra en el estudio de la función y el metabolismo y la interpretación que haremos de sus datos será primordialmente funcional (esto pasó por ejemplo con la RM). En otras ocasiones un método se perfecciona y progresa tecnológicamente, pero los paradigmas médicos de los que emanan las sistemáticas de trabajo, no lo incorporan a los algoritmos diagnósticos, y por ende no se requiere ese tipo de datos de una modalidad aunque esta podría brindarlos.

A partir de que las imágenes médicas comenzaron a jugar un rol en el diagnóstico, el propósito de los diversos métodos fue obtener imágenes del interior del organismo *desde afuera*, cosa impensable antes de Roentgen.

Desde las primeras imágenes óseas logradas con los rayos X, hasta las TC más recientes que diferencian estructuras y tejidos entre sí, la imagen representaba lo que había dentro del cuerpo. Se habla incluso de una *anatomía tomográfica* en la que nos debemos imaginar que estamos mirando desde los pies, el corte transaxial de un cuerpo acostado boca arriba, para poder descifrar la pequeña gráfica en escala de grises que vemos en una placa. Lo que interpretamos se corresponde con los órganos y formaciones, (masas, tumores) con que nos encontramos en la disección quirúrgica. Asimismo, los modernos equipos de TC, reorientan los cortes axiales, y nos muestran planos coronales y sagitales, que se parecen aún más a los preparados y disecciones humanas con los que se aprende anatomía. Esas son las imágenes morfológicas, o estructurales. La imagen estructural es el mapa de un territorio que está dentro del cuerpo y del que podemos intentar conocer detalles, sin necesidad de abordarlo mediante un procedimiento invasivo. Aunque las englobamos entre los métodos de diagnóstico, el aporte de esas imágenes excede la etapa de diagnóstico de las enfermedades. Debido a su capacidad de demostrar la morfología de los tejidos y órganos normales y patológicos, (forma, contorno, interior, localización, extensión, relación con tejidos vecinos), son indispensables para planear un tratamiento, para evaluar el resultado terapéutico o juzgar el pronóstico de una patología cuando la información morfológica es suficiente para tales evaluaciones.

Sin embargo, las imágenes morfológicas tienen limitaciones para diferenciar la función normal y patológica de los tejidos. Como ejemplos, patologías degenerativas (enfermedad de Alzheimer) pueden incluso en estadios avanzados de la enfermedad y con gran deterioro de la función, no manifestarse en una alteración morfológica detectable. Por otro lado, una estructura puede persistir afectada en su forma, tamaño o densidad, aún después que un tratamiento efectivo de quimioterapia o radioterapia, haya eliminado la noxa neoplásica que infiltraba sus tejidos.

A partir de los años 90, se utiliza el nombre ***imagen molecular o funcional*** para denominar los métodos de imágenes que exploran procesos bioquímicos y funciones biológicas, *in vivo*, a nivel celular y molecular. Al igual que en las imágenes estructurales, éstos métodos emplean energía electromagnética capaz de interactuar con las estructuras atómicas que forman los tejidos; en el caso particular de la medicina nuclear, se utilizan además sustancias que permiten estudiar una función en particular y que se denominan genéricamente trazadores. Estos trazadores exógenos, son los radiofármacos administrados al paciente. Estos modernos métodos de imágenes moleculares o funcionales, exceden el nivel morfológico y cada vez más, muestran el comportamiento *funcional* de tejidos normales y patológicos.

Con las imágenes funcionales o moleculares, tenemos ante nosotros figuras que revelan, por ejemplo, la actividad metabólica, la perfusión de un tejido, o la activación de una neurona. Como agregado, de estas imágenes puede obtenerse información en forma de registros, trazados o datos numéricos que permiten cuantificar el proceso fisiológico o patológico en estudio.

Vale enfatizar, que en las imágenes moleculares, *no estamos viendo estructuras mucho más pequeñas*. Es cierto que con el nivel molecular, estamos aproximándonos a un ámbito del orden de los picogramos, mientras que las modalidades estructurales interactúan con un universo en el que se habla de miligramos de tejido. Pero insistimos, en las imágenes moleculares estamos abordando otra categoría. Las moléculas, son los bloques constructivos en que se asienta la vida. (Nüsslin 2011). Al ser la enfermedad un proceso biológico que se inicia en el ámbito molecular, su evaluación temprana se realiza mejor con imágenes diagnósticas funcionales-moleculares, ya que los cambios morfológicos, si se presentan, por lo general son tardíos. A pesar de que la información obtenida se muestre y sea interpretada mediante una imagen estática, es importante recordar que sólo son datos acerca de procesos moleculares.

A diferencia de las estructurales, las imágenes moleculares son la expresión de procesos normales y anormales que ocurren en la intimidad de las células, en un nivel que tampoco sería *visible* aunque abordáramos y disecáramos un

órgano. Ya no estamos en presencia de un mapa que representa un territorio que podríamos percibir con alguno de nuestros sentidos. Esto no hace menos válidos los datos que obtenemos, pero sí entraña, a partir de entender su fundamento, la creación de un lenguaje simbólico que permita *leer* estas imágenes como primer paso para la comprensión integral y profunda de los fenómenos que representan.

El rol del Físico Médico

Las líneas que siguen, están escritas considerando la delicada interfase entre la física y la medicina, que es el espacio donde el Físico Médico (FM) se desempeñará junto al médico especialista. Hablaremos específicamente del roll del especialista en Física Médica en un servicio de Medicina Nuclear, que cuente al menos con un PET.

La mayoría de los servicios de esta naturaleza que funcionan en nuestro país, no operan con un ciclotrón hospitalario instalado en el servicio. Esto implica que cada día que estén programados estudios, llegará el material radioactivo, normalmente ^{18}FDG, en cantidad suficiente para poder efectuar uno o más estudios. Son tareas del técnico en medicina nuclear y del médico especialista, recibir el material, corroborar que es la cantidad solicitada y fraccionarlo. Luego se toma la decisión del protocolo a cumplir y se administra el radiofármaco. Pasado el lapso que marque el protocolo, se posiciona al paciente, se fijan los parámetros a utilizar en la computadora y se da comienzo a la adquisición. Una vez concluida esta etapa, los datos obtenidos en la adquisición, se reconstruyen y generan las imágenes del estudio. El médico especialista en Medicina Nuclear, interpretará el estudio y sacará una conclusión diagnóstica. El médico clínico o tratante que solicita el estudio, sencillamente confía en el informe que recibe del médico especialista; a diferencia, por ejemplo, de la radiología, en que la interpretación de una radiografía es sencilla, y cualquier médico puede *leer* la placa del área que concierne a su especialidad. Respecto

al estudio de PET, el profesional que efectuó su solicitud, dará como válido el diagnóstico del informe.

La imagen lograda, sobre la que se efectuó el diagnóstico, se supone representativa de la concentración y distribución del radiofármaco, y posibilita la caracterización a través de un *proceso de cuantificación, de la eventual malignidad de un hallazgo.*

El hecho de que dichos **datos** tengan el formato de una imagen, no los hace más válidos ni rigurosos. El prestigio de que gozan las imágenes con respecto a otras formas de presentar la información, (*una imagen vale más que mil palabras…*), conlleva la falacia de que las mismas son información objetiva, reflejo cabal del interior del organismo, y no datos sujetos a interpretación.

El médico especialista, se ha entrenado en *leer* las imágenes que genera el PET. Pero la secuencia de preparación del paciente, la adquisición y el procesamiento del estudio, repetida y en general estandarizada, ocasiona que al profesional se le naturalice el procedimiento. Habitualmente no se consideran las consecuencias de modificaciones circunstanciales producto de la dinámica del servicio, y de las alteraciones en el funcionamiento del equipo. Se concede a la imagen obtenida, una veracidad que no es obligatoria. Conspira para esta situación el hecho de que la mayoría de los equipos, en particular los de última generación, incluyen protocolos muy amigables con el usuario, en cuanto a que son muy simples de utilizar. Pero por otro lado, esos mismos protocolos no permiten fácilmente modificar parámetros según necesidades específicas. No es que el médico ignore que detrás de la imagen obtenida, existen una enorme cantidad de procesos, físicos, biológicos, y muchos otros que implican hardware y software etc. Y que semejante complejidad, puede estar cargada de contingencias que podrían influir sobre la imagen. Pero al obtener la imagen final, más aún si esta tiene un aspecto satisfactorio y la máquina no arrojó ningún error, se la da por válida. Y a partir de allí, se intentará sacar conclusiones diagnósticas. Para dar cuantía a su dictamen, el médico se basa en estadísticas universalmente aceptadas que dicen por ejemplo, que el PET, tiene una sensibilidad de 96,8%, y una especificidad de 77,8 % para diagnosticar un cáncer en un nódulo solitario de

pulmón. Y eso le da al diagnóstico una contundencia que parece ser inapelable.

Ahora bien, hay numerosas variaciones al protocolo en cuanto a la preparación del paciente, a la actividad administrada, sus variables fisiológicas, el tiempo transcurrido entre la administración del radiofármaco y el inicio del estudio. Estas modificaciones pueden dar por resultado imágenes que en realidad no son expresión fiel del proceso que describen, conduciendo a diagnósticos erróneos.

Y no solo el protocolo empleado suscita variables. El equipo mismo, el PET con que se realizó el estudio, ¿ofrece esa sensibilidad que dicen los manuales de operación? Los más de 1000 cristales que constituyen la red de detectores, ¿están trabajando correctamente? Y respecto a los médicos y técnicos que manejan el equipo; un operador cuantificó la imagen para determinar la concentración de actividad en una pequeña región de la misma. Ese dato dará la pauta para diagnosticar de manera concluyente, si una porción del organismo en estudio se corresponde con una alteración oncológica. ¿Tiene ese operador las herramientas teórico-práctico necesarias en el tema de procesamiento de imágenes? Si una circunstancia obliga a cambiar los parámetros estándar del protocolo de estudio, ¿existe en el servicio quien pueda alterar los parámetros de la adquisición para compensar los cambios y variantes que se introdujeron al protocolo estándar? ¿Hay en el equipo de trabajo un integrante con los elementos para decidir si el estudio en esas condiciones puede o no realizarse? ¿Tiene ese individuo la autoridad para que tal decisión se respete, o el estudio se lleva a cabo de todas formas?

En resumen, los datos obtenidos con el PET, con el formato de una imagen molecular, y de los que se sacarán conclusiones con enorme trascendencia para la vida de un paciente ¿son confiables, o son un resultado influido por un sinnúmero de factores y errores no contemplados, que pueden comenzar desde el mismo momento en que el paciente es convocado para efectuar el estudio? Contestar fehacientemente estas y otras muchas cuestiones, excede la formación del técnico y el médico especialista en medicina nuclear.

Aquí es donde entra a jugar su roll el FM especializado en Medicina Nuclear. (Cantone, 2011) Debe en principio contribuir a que se conforme el ambiente multidisciplinario imprescindible en este tipo de instalaciones. Éste profesional tiene una formación estructural centrada en la física. Se ha orientado al conocimiento de los procesos orgánicos de los seres humanos a nivel celular y molecular. Ha complementando su formación en el tema de radiaciones ionizantes y no ionizantes. Ha desarrollado capacidades en el área del procesamiento de señales e imágenes. Para desempeñarse específicamente en un servicio de medicina nuclear con PET, éste profesional ha debido encauzar aún más su formación hacia temas específicos de la medicina nuclear en general y de la tecnología PET en particular. Ha tenido que efectuar un tiempo de formación práctica en un servicio de medicina nuclear bajo la tutela de un Físico Médico Especialista en Medicina Nuclear autorizado para tal fin por la ARN.

Su función en el servicio está relacionada con el carácter del mismo. No es lo mismo un servicio que efectúa solamente estudios clínicos, que aquel que participa en proyectos de investigación y desarrollo o el que oficia de sede de programas de formación de recursos humanos, como por ejemplo de residencias médicas de la especialidad.

En el primero de los casos, su actividad estará centrada en velar por la aplicación del programa de Control de Calidad de los equipos del servicio. Promoverá actividades de formación continua de los integrantes del servicio. Realizará un seguimiento de los procesos, y cuidará que se opere en todo momento bajo el principio *ALARA*, (del inglés, *As Low as Reasonably Achievable*). Implica mantener las exposiciones a radiaciones ionizantes tan bajo como sea posible, teniendo en cuenta las condiciones de contorno del ámbito de aplicación del mismo. Esta tarea es una tarea continua que debe ser analizada, revisada y adaptada regularmente.

A medida que las dimensiones del servicio aumentan la participación del físico médico se incrementa sumando su participación en la programación, diseño y ejecución de proyectos de investigación y desarrollo en los que deberá velar por la garantía de los requerimientos físicos, estadísticos y de calidad de las

cuantificaciones de las imágenes. En muchos casos, es el físico médico quien implementa protocolos, programando secuencias fuera de la computadora del equipo para su tratamiento de manera autónomo. Deberá estar familiarizado también con una de las últimas técnicas propias de los equipos de última generación referida al co registro y fusión de imágenes provenientes de distintas modalidades, como ser TC y PET. La fusión de imágenes puede ser también encarada con imágenes adquiridas en distintos equipos utilizando distintos software de procesamiento, tanto aquellos disponibles comercialmente para computadoras personales como los generados normalmente por universidades y que hoy día pueden obtenerse de manera gratuita en internet.

Lo dicho hasta aquí, intenta advertir que es ineludible en la formación del Especialista en Física Médica, abordar a fondo los **fundamentos físicos del PET**, las variantes que se dan en la **aplicación clínica**, y el roll imprescindible que el físico tiene en ese espacio. En los capítulos que siguen, se desarrollan estos tópicos.

CAPÍTULO 1

BASES FÍSICAS

Radiación electromagnética

La radiación electromagnética se propaga con características ondulatorias portando una energía (*E*) directamente proporcional a su frecuencia de oscilación (*v*) e inversamente proporcional a su longitud de onda (λ)

$E = h^* v = h^*c/ \lambda$

h: Constante de Planck

c: *velocidad de propagación de la energía en el vacío*

Dicha energía es capaz de penetrar objetos materiales según sea su intensidad y la densidad de los mismos. Dejando de lado las características del cuerpo irradiado, el haz penetrará más profundamente a medida que sea más energético.

Nuestra incapacidad para observar el interior de la mayoría de los objetos materiales está relacionada con el hecho de que el ojo humano interpreta la radiación electromagnética comprendida entre longitudes de onda de 400 a 700 nm (1 nanómetro= 10^{-9} metro) y la energía de dichas ondas no es suficiente para penetrar el interior de los cuerpos. Nuestra percepción de los colores y las formas de los objetos es la capacidad de nuestro órgano de la visión de interpretar la interacción de dicha radiación únicamente con la superficie de los mismos.

Para acceder *visualmente* al interior de la mayoría de los cuerpos materiales es necesario *iluminarlos* con energías de menores λ que las visibles. En ese caso es necesario incorporar un instrumento capaz de interpretar la interacción de dicha radiación con el objeto y decodificarla para nuestra visualización e interpretación.

Un ejemplo típico lo constituyen las denominadas imágenes médicas. La técnica consiste en perturbar distintas partes del organismo con energía lo suficientemente importante como para que pueda atravesar el interior del mismo e interactuar con su estructura interna. Por fuera se ubica un instrumento capaz de interpretar dicha interacción y adecuarla para que sea entendida por nuestros ojos.
Sobre este concepto fundamental se desarrollaron diferentes técnicas que dieron origen, entre otras, a las modalidades de imágenes médicas conocidas como Radiología, Tomografía Computada, Medicina Nuclear y Resonancia Magnética.
Estas modalidades surgieron no solo por la utilización de distintos rangos de energía sino que fueron posibles a medida que surgieron las innovaciones tecnológicas claves del siglo XX: la electrónica, la química y el desarrollo explosivo de la computación (Galli, 2004).

Radioactividad

El núcleo de un átomo tiene una configuración específica de número de protones (Z), que determinan su identidad química, y número de neutrones que suelen variar sin que por ello cambie el elemento. La suma de ambos se denomina número de masa atómica (A). Para un elemento de número atómico Z existen distintas configuraciones con diferentes valores de A *(isótopos o núclidos),* aunque solo una de ellas será de carácter estable*s* resto tiende a alcanzar la estabilidad modificando su relación de número de protones a número de neutrones. El proceso por el cual los elementos de configuración inestable procuran alcanzar la estabilidad se denomina *decaimiento radioactivo* y el fenómeno es conocido como *radioactividad*.
La búsqueda de configuraciones estables se efectúa según caminos determinados que reciben el nombre de emisiones radioactivas. Las principales que mencionaremos son: *alfa, beta positiva* (β^+) *y beta negativa* (β^-). Existe otra emisión asociada a las anteriores que es la denominada *transición isomérica* o

emisión gamma. No es estrictamente una desintegración radioactiva pues luego de emitida la radiación gamma no cambia el Z del átomo. La transición isomérica se produce cuando un átomo en estado excitado o meta estable se desprende de dicha energía en forma de radiación electromagnética. Las distintas situaciones están esquematizadas en la Tabla 1.1

Beta positivo. Configuraciones con deficiencia de neutrones.	${}_{Z}^{A}X \rightarrow {}_{Z-1}^{A}Y + \beta^{+} + \nu\ (neutrino)$
Beta negativo. Configuraciones con exceso de neutrones.	${}_{Z}^{A}X \rightarrow {}_{Z+1}^{A}Y + \beta^{-} + \overline{\nu}\ (antineutrino)$
Emisión alfa.	${}_{Z}^{A}X \rightarrow {}_{Z-2}^{A-4}Y + \alpha$

Tabla 1.1: *Principales emisiones radioactivas. (ν :neutrino)*

Decaimiento radioactivo

Dada una porción de materia formada por átomos de un elemento radioactivo, en su interior se producirán desintegraciones de los núcleos de dicha sustancia de manera continua y sin ningún signo que evidencie sobre cuál de ellos se desintegrará en el momento siguiente. Este proceso, imposible de modificar por la intervención humana, es por su naturaleza de carácter estadístico y como tal su dinámica está regida por leyes. La primera y fundamental hace referencia a que la velocidad a que se produce el fenómeno es proporcional a la cantidad de núcleos que quedan sin desintegrarse a medida que transcurre el tiempo.
Si llamamos N_o a los núcleos inestables presentes en el momento inicial t_o y N a los núcleos originales aún presentes en el tiempo t, la descripción del fenómeno radioactivo puede expresarse como:

$\Delta N/\Delta t = -\lambda N$, donde $\Delta N = N-N_0$ y $\Delta t = t-t_0$ {1.1}

λ es la *constante de decaimiento(1/tiempo)*, propia de cada elemento radioactivo refiere a la probabilidad de desintegración en la unidad de tiempo. El signo negativo en {1.1} expresa que el fenómeno se está frenando a medida que transcurre el tiempo. Esto es, cuanto menos sustancia para desintegrarse existe en la muestra inicial, más lento será el proceso.

Mediante un simple tratamiento matemático de la expresión {1.1}, se puede conocer la cantidad exacta de átomos que quedan sin desintegrarse en cada momento.

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda t} \qquad \{1.2\}$$

La expresión {1.2} permite determinar la velocidad a la que dicha sustancia se desintegra, introduciendo una magnitud denominada *Actividad* (*A*).

$$A(t) = A_0 \ e^{-\lambda t} \qquad \{1.3\}$$

A(t), es el valor de *A* en cada tiempo *t*, y al igual que *N(t)* la evolución temporal del proceso conlleva una desaceleración del mismo, a partir de la actividad inicial A_0 .
La unidad de *Actividad* es el *Becquerel* que equivale a 1 desintegración/segundo (1 Bq = 27×10^{-12} Curie). Una equivalencia simple de recordar es que 1 microCi=37.000 Bq.

Existe un parámetro constante para cada isótopo radioactivo que constituye un dato de información muy útil sobre la característica de dicho elemento, debido a su interpretación intuitiva. Se denomina *vida media* ($T_{½}$) y representa el tiempo necesario para que una sustancia radioactiva se reduzca a la mitad. Su expresión matemática surge tanto de {1.2} como de {1.3}, calculando el tiempo necesario para que *N(t)* o *A(t)* se reduzcan a la mitad de su valor original.

$$T_{½} = ln\ 2 / \lambda \qquad \{1.4\}$$

Lo interesante de este parámetro es que no depende de la cantidad de sustancia presente. Siempre tardará el mismo tiempo para reducirse a la mitad de la cantidad existente en el momento en que se inicie la observación.

Atenuación de la radiación electromagnética

La radiación electromagnética interactúa con la materia que atraviesa mediante mecanismos que provocan una disminución de la intensidad de la radiación (energía/unidad de tiempo/unidad de área) en un proceso conocido como *atenuación de la radiación*.

La relación entre el haz incidente (I_o) y el haz emergente (I) luego de atravesar un medio material, es de tipo exponencial:

$$I = I_0 \, e^{-\mu x} \qquad \{1.5\}$$

donde μ(1/longitud) es el *coeficiente de absorción line*al de la materia, y x su espesor.

Esta expresión se cumple únicamente en el caso de que el haz de energía se encuentre perfectamente colimado, que la radiación sea monoenergética y la densidad del medio constante. En el caso de la radiación atravesando el cuerpo humano, el haz interactúa con distintos medios absorbentes (hueso, tejido blando, grasa) cada uno con su propio espesor y coeficiente de atenuación, por lo que la expresión {1.5} debe considerar dichas situaciones.

Interacción de la radiación electromagnética con la materia

Existen tres mecanismos fundamentales de interacción: Absorción fotoeléctrica, Dispersión Compton y Formación de Pares. Esos procesos implican la cesión de energía al medio que atraviesan y una modificación fuerte de las

características del haz de radiación incidente a medida que se van produciendo los distintos tipos de interacción mencionados.

El efecto fotoeléctrico describe la emisión de electrones por parte de una sustancia que es irradiada con energía electromagnética (Figura 1.1). Es un proceso de trasferencia de energía del fotón incidente a un electrón atómico. Originalmente el fenómeno se observó en la superficie de los metales, pero luego pudo comprobarse que el proceso se producía en cualquier material, siempre y cuando la energía del haz incidente (E_0), fuera igual o mayor que la energía de extracción del electrón (Φ). El remanente de la misma, se transfiere al electrón en forma de energía cinética (E_{e-}) según puede observarse en la expresión {1.6}.

Debido a que la energía de ligadura es normalmente del orden de algunos centenares de eV y que la energía de la radiación electromagnética suele ser del orden de los centenares de miles a millones de eV, los electrones suelen ser despedidos a velocidades altísimas debido a que son expulsados con una energía muy similar a la energía del fotón incidente.

$$E_{e-} = E_0 + \Phi \qquad \{1.6\}$$

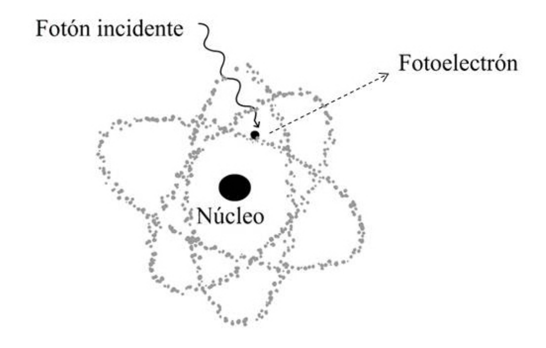


Figura1.1: *Representación esquemática del efecto fotoeléctrico*

La absorción fotoeléctrica es un fenómeno dominante cuando fotones de relativamente baja energía (E_γ) atraviesan materiales de alto número atómico

(Z). La ecuación {1.7} es una simple aproximación a la verdadera descripción cuantitativa de la probabilidad de que se produzca este proceso (τ)

$$\tau = Constante * Z^{n} / E_{\gamma}^{3.5} \qquad \{1.7\}$$

El exponente *n* oscila según los modelos matemáticos entre 4<n<5. Esta fuerte dependencia de la probabilidad de interacción por absorción fotoeléctrica del Z del material absorbente es la razón por la que los blindajes de radiación electromagnética son de plomo o material equivalente.

La dispersión Compton o efecto Compton describe la interacción entre un fotón y un electrón libre o muy poco ligado a un orbital atómico. Por este motivo es que suele producirse con los electrones de la capa externa de los orbitales atómicos de un átomo. Este efecto es dominante en los tejidos del cuerpo humano que son atravesados por energías electromagnéticas de 100 a 2000 KeV. El fotón incidente interactúa con el electrón, generándose un fotón secundario (o fotón disperso) con energía y dirección diferente al original. La probabilidad por átomo de que se produzca el efecto Compton, depende del número de electrones disponibles, de ahí la fuerte dependencia con Z en {1.7}.
La energía del fotón secundario (E_s) está relacionada con la energía (E_o) del fotón incidente y con el ángulo de dispersión formado por la dirección del fotón incidente y el dispersado (Figura1.2), según la expresión {1.8}. Puede verse que para pequeños ángulos de dispersión es poca la energía transferida al medio.

$$E_s = \frac{E_o}{1 + \frac{E_o}{m_o.c^2}\left(1 - \cos(\theta)\right)} \qquad \{1.8\}$$

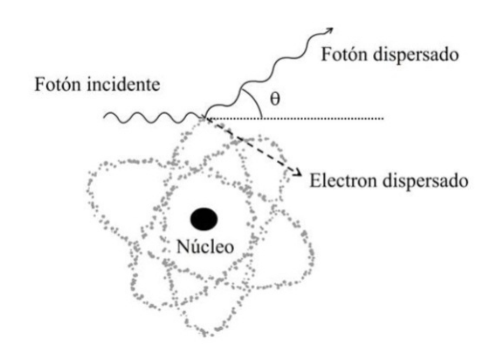


Figura1.2: *Representación de la dispersión Compton*

La distribución angular de los fotones dispersados está descripta por la ecuación de Klein-Nishina, para la que la sección transversal diferencial de dispersión (dσ/dΩ) se expresa como:

$$d\sigma / d\theta = Zr_0^2 \left(\frac{1}{1+\alpha(1-\cos\theta)}\right)^2 \left(\frac{1+\cos^2\theta}{2}\right)\left(1+\frac{\alpha^2(1-\cos\theta)^2}{(1+\cos^2\theta)\left[1+\alpha(1-\cos\theta)\right]}\right) \quad \{1.9\}$$

donde

$\alpha = h\upsilon / m_0 c^2$

$r_0 = radio\ clásico\ del\ electrón$

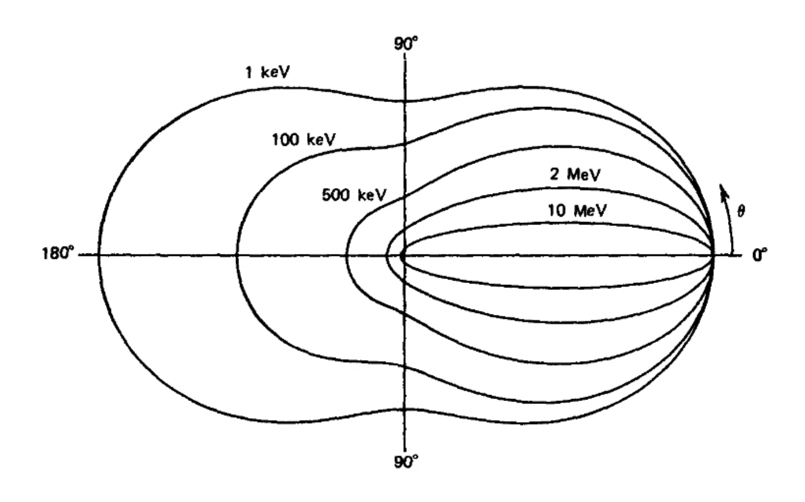


Figura 1.3: *Gráfico polar de los fotones dispersados en la interacción Compton como función del ángulo de dispersión y para diferentes energías incidentes*

Cuando un fotón incide en las inmediaciones de la región nuclear y posee una energía igual o mayor que el doble de la energía de la masa en reposo del electrón (1.022 MeV), tiene probabilidad de provocar una reacción cuya resultante es la emisión de un positrón y un neutrino.

Dicho positrón se desplaza dentro del medio hasta alcanzar el equilibrio térmico e interactuar con un electrón. Este proceso se denomina *aniquilación* debido a que ambas partículas desaparecen como tales y se genera un par de fotones que son emitidos en una misma dirección pero sentido contrario (Figura1.4).

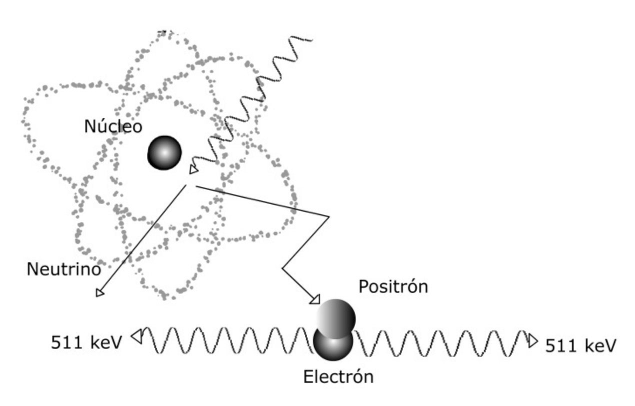


Figura1.4: *Representación de la formación de pares a partir de la incidencia de un fotón en el campo nuclear de un átomo y la posterior aniquilación del positrón con un electrón dando origen al par de fotones de 511 KeV cada uno*

Por relaciones de conservación, la energía de los fotones debe, ser igual a la energía aportada por el conjunto positrón-electrón. Por ese motivo, es que tienen un valor típico surgido de las equivalencia entre masa y energía ($E=m.c^2$). Dicho valor es de 511 KeV para cada uno de los fotones.

Lo que suele variar es el ángulo al que salen disparados por el teorema de conservación del momento angular. Solo lo harán en direcciones perfectamente opuestas cuando el positrón y el electrón se hayan encontrado en reposo, de no ser así se producen variaciones de dicho ángulo que suelen ser de unos pocos grados (+/- 2.5º).

Probabilidades según los procesos de interacción

En la Figura 1.5 pueden observarse regiones de dominancia de probabilidad de los distintos tipos de interacciones en función del número atómico Z del material absorbente y de la energía del haz de radiación. El rango de energías del entorno de los 511 KeV el efecto Compton es dominante para los fotones que interactúan dentro del cuerpo humano donde el Z del elemento con mayor número de protones que se encuentra en una proporción significativa es el Calcio (Z=20) con una abundancia promedio del 2.45% en los organismos animales. Para el caso de los fotones que interactúan dentro del cristal, la probabilidad de interacción Compton no requiere tanta importancia como la probabilidad de interacción por efecto fotoeléctrico.

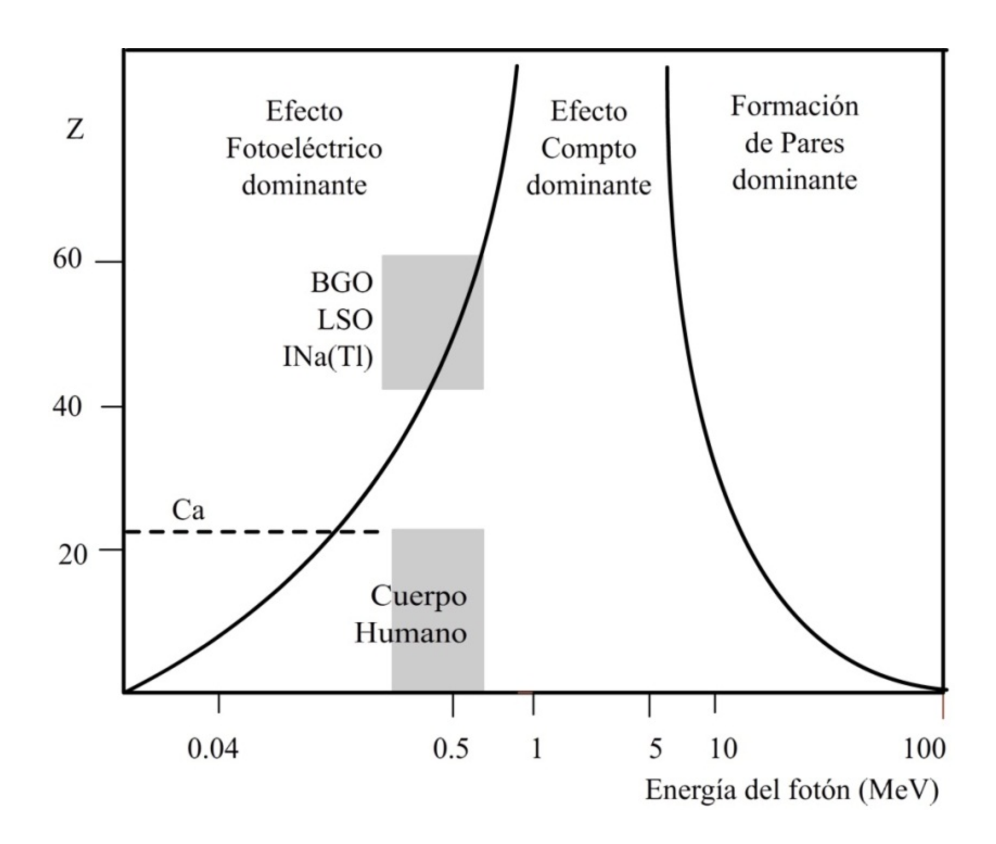


Figura 1.5: *Regiones de probabilidad dominante de distintos tipos de interacción en función del número atómico del material absorbente*

Positrones

El positrón (*β+)*, (antipartícula del electrón) es una partícula de masa y espín igual al electrón. Su carga eléctrica, aunque de similar magnitud, es de sentido contrario.
La emisión de un *β+* desde el núcleo es secundaria a la conversión de un protón en un neutrón.

$^{1}_{1}p+ \rightarrow \, ^{1}_{0}n+ \, ^{0}_{1}\beta^{+}+\nu$ *(neutrino)* {1.10}

La ecuación general para la emisión de positrones en una reacción nuclear es:

$^{A}_{Z}X+ \rightarrow \, ^{A}_{Z-1}X + \, ^{0}_{1}\beta^{+}+\nu$ *+Q (energía cinética)* {1.11}

El núcleo residual tiene igual peso atómico (A) y un número atómico (Z) inferior en una unidad. El positrón liberado sufre rápidamente el proceso de aniquilación debido a que es muy alta la probabilidad de que se encuentre con un electrón libre.

CAPÍTULO 2

INSTRUMENTACIÓN Y ADQUISICIÓN DE DATOS

Introducción

La tomografía por emisión de positrones o PET *(del inglés, Positron Emission Tomography)* es una técnica de la medicina nuclear que permite obtener imágenes tomográficas de la distribución de isótopos emisores de positrones dentro del organismo humano (Seemann, 2004: 241-246). Los equipos involucrados, también denominados PET son fruto de tecnologías orientadas a la cuantificación de fenómenos fisiológicos *in vivo*. Sus sucesivos diseños a través del tiempo fueron siempre en función de mejorar su resolución espacial, sensibilidad y la relación señal/ruido de sus imágenes sin por ello aumentar fuertemente los costos de producción. Estas variables son priorizadas según se trate de PET para uso clínico, o para investigación. Generalmente ha sucedido que desarrollos pensados para equipos de investigación, encontraron luego forma de incluirse en modelos de aplicación clínica a medida que disminuían los costos de las innovaciones tecnológicas respectivas.

Tanto los cristales detectores como la electrónica asociada determinan la performance de la tecnología PET a tal punto que su evolución ha marcado hitos en la calidad de las imágenes que configuran cinco generaciones de equipos. La primera correspondió al desarrollo de los PET de anillo completo de INa(Tl) hacia fines de la década del setenta. La segunda generación se desarrolló en 1981 con la aparición de un PET de cuatro anillos con cristales de BGO y septas (placas separadoras de los anillos de cristales normalmente construidas de tungsteno o plomo). En 1985 Se incorporó el módulo detector y se continuó con el uso de las septas para lograr disminuir la radiación dispersa y los eventos Random en la formación de las imágenes. La cuarta generación aparece con el desarrollo de las septas retractables para permitir la adquisición

2D y 3D. Finalmente la quinta generación impuso un PET sin septas únicamente diseñado para adquirir 3D y con una resolución espacial en el límite físico del método a partir de utilizar detectores en forma de grillas cada vez más pequeñas. La degradación de los eventos Random y dispersados se resolvió con la incorporación de los cristales detectores de LSO que permiten obtener un buen rendimiento lumínico, resolución energía y tiempo de decaimiento (Eriksson, 2004).
El desarrollo de la tecnología PET como la conocemos hoy día tomó aproximadamente cincuenta años en los que desde la electrónica, la computación, la química se fueron dando pasos para poder obtener imágenes capaces de relatar fenómenos biológicos a niveles moleculares, lo que permitió a la medicina, a la industria farmacéutica y la biología formular preguntas hace algunos años imposibles de ser pensadas. (Champley, 2011).

Geometría del PET de anillo completo

Si bien la física de detección del producto de la aniquilación del par e^+/e^- determina que los cristales detectores de los equipos que operan con emisores de positrones tengan una estructura frontal, a lo largo de la historia del diseños de equipos PET pueden observarse varios modelos cuya geometría básica puede ser de anillo completo o parcial, en cuyo caso deberán rotar en torno del paciente. Existen modelos formados por seis detectores extensos o las cámara gamma de dos cabezales adaptadas para trabajar con 511 KeV que están prácticamente en desuso (Figura 2.1).

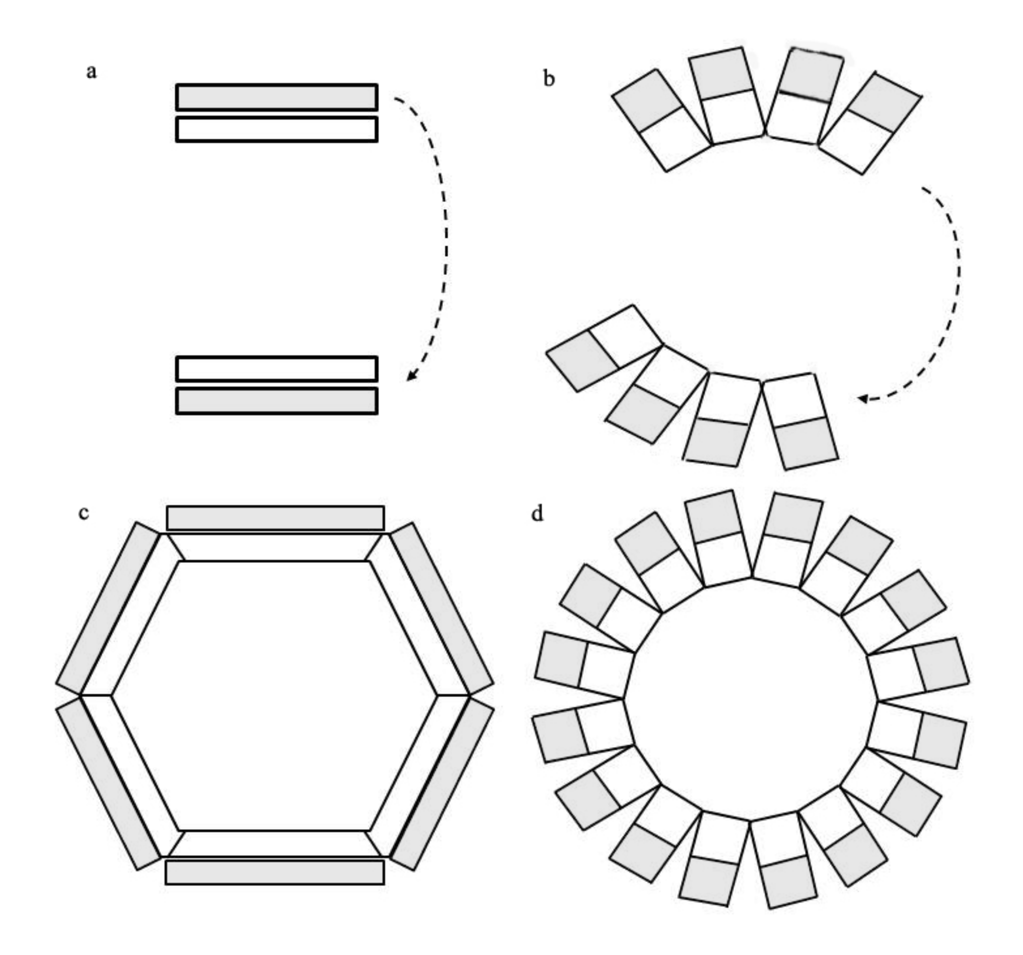


Figura 2.1.*Disposición geométrica de cristales y grupos de sistemas electrónicos de detección (Fototubos). a: Sistema doble cabezal. b: Sistema de anillos parciales. c: Sistema Hexagonal. d: Sistema de anillo completo*

Coordenadas y planos tomográficos

Al igual que en otras modalidades de imágenes, las imágenes de PET se muestran en tres planos tomográficos. Plano transversal o transaxial (x,y), plano sagital (y, z) y el plano coronal (x, z). El eje z es conocido como eje axial. En la Figura 2.2 puede observarse la posición de los ejes en relación al plano formado por la ubicación de los detectores en el eje axial.

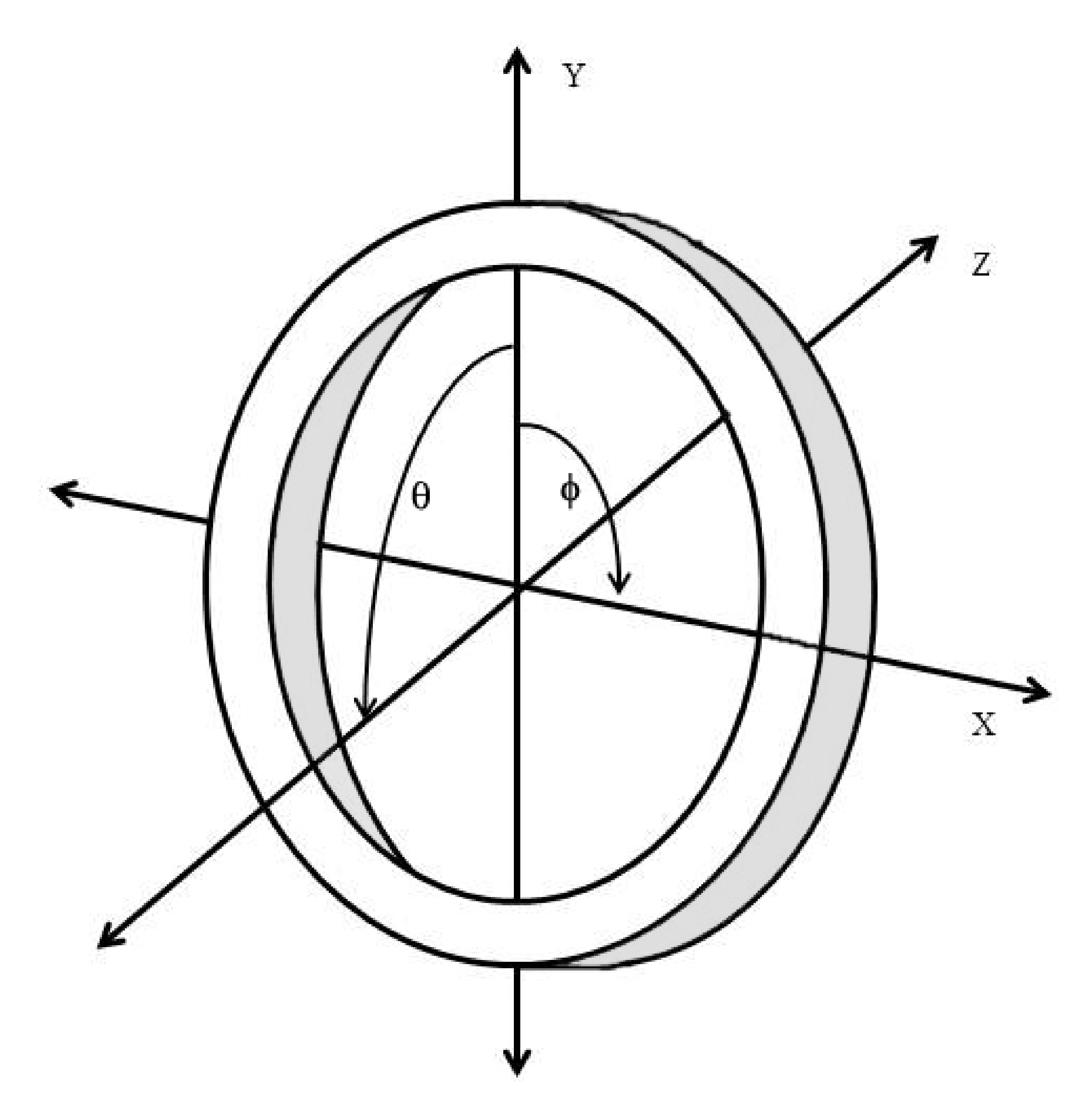


Figura 2.2: *Representación de los ejes en un PET de anillo completo*

Campo de Visión Axial

El campo axial de visión FOV (*del inglés, Field of View*) está definido en base a un número máximo de detectores opuestos con que cada detector puede entrar en coincidencia formando un haz cuyo ancho a la altura del centro geométrico del conjunto de detectores es el FOV (Figura 2.3). Su medida depende del diseño del equipo y de la cantidad de detectores que se admiten para aceptar los eventos de coincidencia. En la Figura 2.3, el sistema admite

las interacciones producidas por 7 detectores opuestos a cada uno de los 16 que forman el anillo.

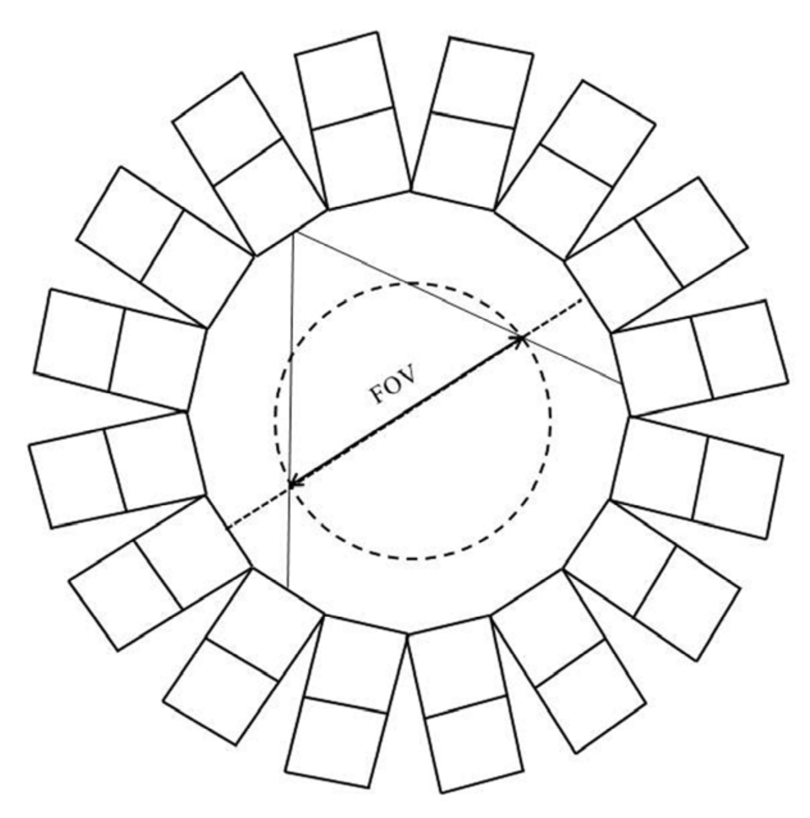


Figura 2.3: *FOV de un PET de anillo completo*

Cristales Detectores

La calidad de un PET depende fuertemente de la calidad de sus detectores. Éstos trabajan sobre la base de integrar la energía que un fotón incidente deposita en su interior y luego convertirla en señal eléctrica para su medición (Humm, 2003:1574-1597).

Un detector ideal debe tener alto poder de frenado o sea, alta probabilidad de que los fotones de 511 KeV que incidan en su interior sean totalmente absorbidos, alta resolución espacial para definir con la mayor precisión posible el primer punto de interacción (para el caso de que la absorción se produzca mediante interacciones Compton múltiples), poseer buena resolución de

energía para rechazar los eventos Compton y buena resolución temporal para garantizar una alta tasa de conteo.

La distribución de la energía que los fotones depositan en el detector puede observarse en una gráfica conocida como *espectro de energías* (Figura 2.4).Aun cuando la radiación que se origina en el proceso de aniquilación sea monoenergética, el espectro tiene una amplia gama de variaciones de energías debido a dos razones:

a) Interacciones producidas con medios materiales tanto de manera previa a la incidencia del haz en el detector (en el cuerpo del paciente), como dentro del mismo.

b) Fluctuaciones estadísticas en las etapas del proceso de conversión de energía depositada en el detector a la intensidad de la señal producida.

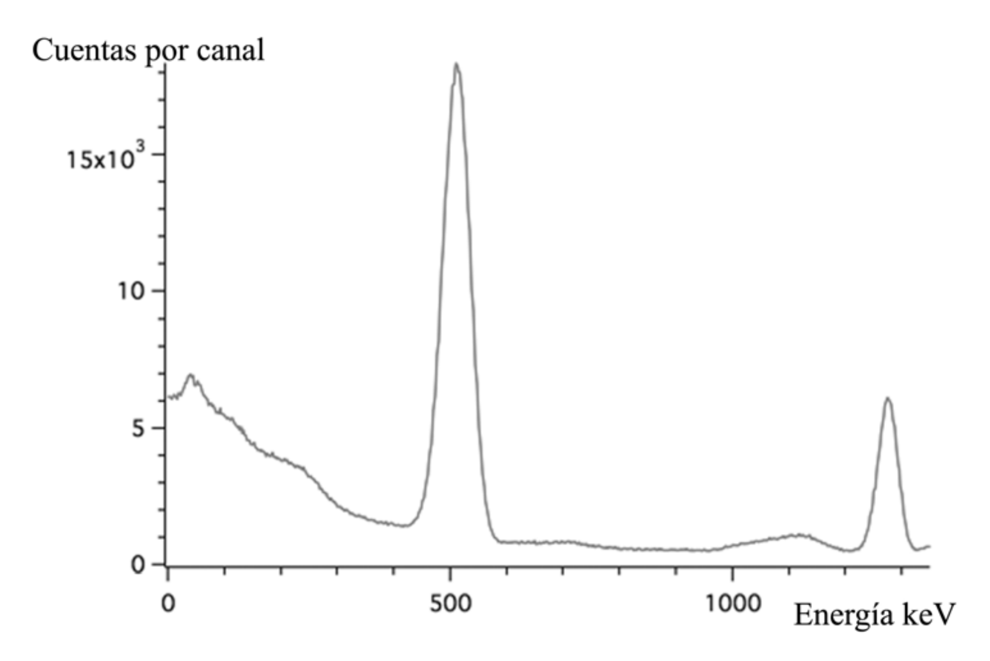


Figura 2.4: *Espectro de una fuente de ^{22}Na con un detector de INa(Tl) que decae con emisión de positrones en el 90% de los casos. Como el decaimiento se produce al primer estado excitado de ^{22}Na, el espectro presenta (además del pico de aniquilación) un pico en 1275 keV*

Hasta el momento, los materiales que han tenido éxito son los detectores de centelleo inorgánicos activados. Se dividen en dos grandes grupos según estén activados por pequeñas cantidades de impurezas agregadas o la activación la produzcan elementos constituyentes del material. Al primer grupo pertenecen los cristales de INa:Tl (yoduro de sodio activado con talio), el Lu_2SiO_5:Ce (ortosilicato de lutecio activado con cerium – LSO) y el Y_2SiO_5:Ce(ortocilicato de itrium activado con cerium - YSO) . El $Bi_4Ge_3O_{12}$ (germanato de bismuto – BGO) pertenece al segundo grupo junto con el ortocilicato de gadolinio (GSO) muy apreciado por su alta sensibilidad con lo que se permite reducir fuertemente el tiempo de adquisición de los estudios (Townsend, D. (2004)), (Hasegawa, B.H.(1991), (Jhon, L.H.(2003).
Todos ellos se caracterizan por producir radiación en el rango del espectro visible, como expresión del depósito de energía de distintas magnitudes. En otras palabras, son conversores de diferentes rangos de energía de la radiación electromagnética en luz visible, cuya intensidad es proporcional a la energía recibida.

Las características centrales que debe tener un detector de fotones de alta energía, como es el caso de los detectores para PET son:

a) Alto poder de frenado para garantizar eficacia en la detección.
b) Pulso de luz de estructura angosta.
c) Buena resolución energética para detectar con eficiencia los fotones que inciden sobre el detector.
d) Corto tiempo de decaimiento para garantizar una alta tasa de conteo.
e) Buena luminosidad para generar señales de alta calidad.

La búsqueda de nuevos detectores para los equipos PET es uno de los aspectos más dinámicos de las innovaciones en este tipo de equipos debido a la importancia que tienen en la determinación de la calidad de las imágenes. Constantemente se están ensayando nuevos materiales de los cuales uno de

los más promisorios al momento es el BaF_2 (fluoruro de bario) debido a su extremadamente corto tiempo de decaimiento (Tabla 2.1).

Propiedad	INa(Tl)	BGO	LSO	BaF_2	GSO
Número Atómico	51	74	66	54	59
Coefic. Lineal Atenuación (cm^{-1})	0.34	0.92	0.87	0.44	0.62
Densidad (g/cm^3)	3.64	7.13	7.4	4.89	6.7
Intensidad de luz (% INa(Tl))	100	15	75	5	30
Contante de decaimiento (ns)	230	300	40	0.8	65
Higroscópico	Sí	No	No	Leve	No
Interacción FE (511 KeV) (%) (*)	18	41	33		
Relación FE/Compton (*)	0.23	0.77	0.54		

Tabla 2.1: *Propiedades de algunos de los detectores de centelleo utilizados en PET.*
(*) www.group.slac.stanford.edu/ais/publicDocs/presentation113.pdf (26/11/2012)

Cuando un fotón de 511 KeV incide en el cristal, aproximadamente un 39 % de ellos son eventos verdaderos (Ver: Tipo de eventos). O sea que más de la mitad de los fotones que inciden son absorbidos por múltiples interacciones dentro del cristal. Esta proporción es fuertemente dependiente de la geometría del cristal puesto que con su tamaño aumentará la probabilidad de que se produzcan mayor cantidad de interacciones dentro de su estructura. Por otro lado, a medida que aumenta la longitud de los cristales se perturba la resolución temporal debido a que la luz debe viajar mayor distancia hasta la superficie de los fototubos. La cantidad de interacciones Compton a las que pueda dar origen la incidencia de un fotón es también dependiente del lugar en el que éste haya interactuado debido al ángulo de incidencia. Si el fotón proviene del centro del FOV, incidirá en el centro del módulo detector (Ver: Módulos detectores) e interactuará con el cristal de la región central del mismo. Si proviene de otros puntos del FOV incidirá con diferentes ángulos y tiene probabilidad de atravesar más de un cristal hasta terminar de depositar su energía. En lo equipos diseñados para investigación existen hoy día varios enfoques para resolver el problema, aunque todos buscan conocer el DOI (*del*

inglés, Depth of Interaction) para inferir el tiempo requerido por el fotón para llegar a la superficie del fototubo. En las interacciones múltiples sólo es posible conocer un centroide representativo de los distintos puntos de dichas interacciones. Una de las soluciones propuestas para la identificación del primer punto de interacción es el diseño de un detector formado por sucesivas capas de cristales con distintos tiempos de decaimiento lo que permite identificar el DOI según la forma del primer pulso generado para cada interacción. Otra forma de solución al problema es el diseño de sensores en ambos extremos del cristal de manera tal que una relación entre la intensidad de la señal de ambos permita inferir la profundad a la que se produjo la interacción.

Los dispositivos para cuantificar la producción de luz de los módulos de detección son de dos tipos: los fototubos (FT), o los semiconductores basados en fotodiodos. En ambos casos la señal lumínica producida por la absorción del fotón gamma de 511 KeV es convertida en un voltaje eléctrico proporcional a la intensidad de la luz producida en la interacción.
Los FT son los más antiguos y difundidos por varias características: gran capacidad para captar bajos niveles de intensidad de luz, alta ganancia (del orden de 10^6), baja cantidad de ruido, rápida respuesta y bajo costo.

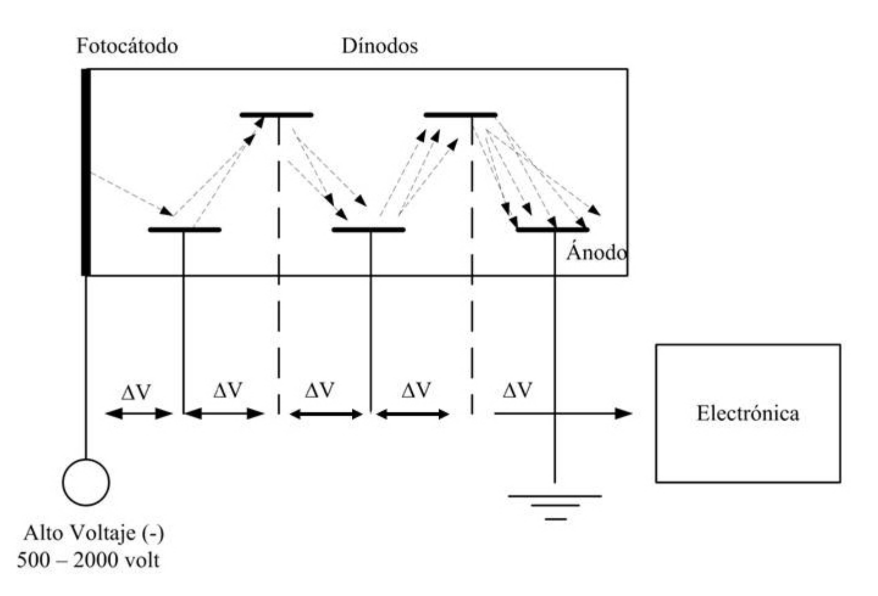


Figura2.5: *Esquema básico de un fototubo*

Básicamente consisten en un tubo al vacío que tiene en el extremo que linda con el cristal detector una región diseñada para optimizar la captura de luz. Estos destellos tienen energía suficiente para arrancar electrones del cátodo. Debido a la diferencia de potencial existente dentro del tubo, éstos son impulsados hacia una cascada de dinodos que se encuentran cada uno respecto del otro a una diferencia de potencial positiva. Finalmente, desde el ánodo emerge una señal eléctrica proporcional a la cantidad de luz que originalmente se depositó en el detector (Figura 2.5).
En líneas generales un fotodetector debe tener alta eficiencia de detección, capacidad de producción de una gran amplificación de la señal que recibe y producción de una señal de salida de estructura angosta.

Módulos detectores

Los primeros PET constaban de un FT por cristal detector. En esas condiciones de 1:1, la resolución espacial mejora con la disminución del tamaño de los cristales, pero el número de los FT aumenta en la misma proporción lo que hace muy compleja la electrónica del sistema (Turkington, 2001, 4-11). Con el objetivo de abaratar costos se comenzaron a desarrollar sistemas de cristales asociados a un grupo de fototubos, los que comparten la electrónica en una estructura denominada *módulo detector* (Figura 2.6). Generalmente el cristal detector (30 mm de profundidad generalmente) es una única pieza tallada con ranuras ortogonales, de manera tal que genera un frente de pequeños cristales de sección cuadrada que suelen tener entre 3 y 6 mm de lado. El mismo está adosado a una estructura de fototubos (normalmente 4) que son quienes proveen las señales eléctricas para calcular la posición de la interacción del fotón en el cristal.

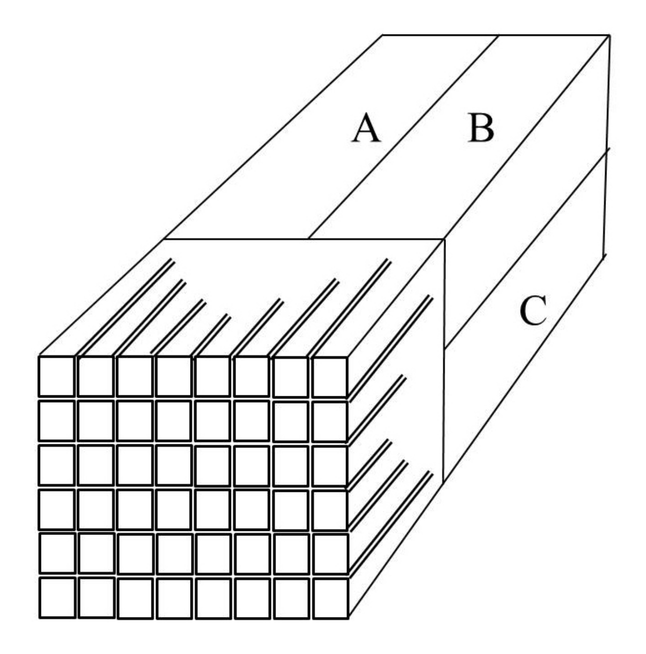


Figura 2.6: *Forma típica de un módulo de detección*

La posición (x, y) del punto de interacción es determinada simplemente por el principio Anger:

$$x = \frac{(A+C)-(B+D)}{A+B+C+D}; \qquad y = \frac{(A+B)-(C+D)}{A+B+C+D}$$

Con la incorporación del módulo detector se agregó un borroneo en la imagen producto de una cierta incerteza en la determinación de la posición del evento que se traduce en una disminución de la resolución espacial. Esta característica es conocida como *Efecto de Bloc* (*del término en inglés, Block Detector*) y se debe a las múltiples interacciones que puede tener un único fotón en varios cristales del módulo, al aumento del ruido electrónico por la presencia en el módulo de, generalmente 4 fototubos, y a errores en la identificación de la localización en la matriz del cristal (Tomic, 2005:599-605). En particular las múltiples interacciones son un factor importante dado que para la energía de 511 KeV (especialmente para el caso del INa(Tl)) la probabilidad de interacción por Compton, al menos una vez, es significativa.

Detección por coincidencia - Colimación electrónica - Líneas de Respuesta

La formación de la imagen en el PET obedece al principio elemental de la medicina nuclear. Administrar al paciente un isótopo radioactivo que se concentre mayoritariamente en una región del organismo para que, a partir de la emisión de energía en el proceso de desintegración pueda ser ubicado geográficamente desde el exterior, dando fe de esa forma de procesos fisiológicos o metabólicos.

Para el caso particular del PET, el isótopo utilizado es emisor de positrones y su ubicación dentro del cuerpo del paciente se produce a partir de la detección del producto de la interacción de dicho positrón con un electrón libre del medio que es un par de fotones de 511 KeV cada uno, que salen disparados en direcciones opuestas. Debido a este principio físico, la geometría de detección está predeterminada a formarse a partir de, al menos, un par de detectores enfrentados en relación al cuerpo del paciente. Esa geometría recibe el nombre de *detección por coincidencia*. La inferencia de que se ha producido un evento de aniquilación requiere de una electrónica capaz de asignar una coordenada temporal a cada uno de los fotones que inciden sobre el sistema y ubicar aquellos pares que lo hacen con una diferencia de tiempo entre sí igual o menor a un intervalo temporal que recibe el nombre de *ventana temporal* (τ).

La ventana temporales un intervalo de tiempo tan pequeño (del orden de los 6-10 nanosegundos) que permite concluir que ambos fotones provienen de un mismo proceso de aniquilación motivo por el cual se denomina a este proceso *colimación electrónica*, dado que se ubica la línea de incidencia de los fotones sin necesidad de interponer ningún elemento estructural delante de los cristales. La posición del evento estará en algún punto de la línea que une ambos cristales a la que se denomina *LOR* (*del inglés, Line of Response*).

Los dos fotones producidos en una aniquilación inciden en los cristales de módulos opuestos los que a su salida producen señales eléctricas que son analizadas por el AAP (Analizador de Altura de Pulso). Si las mismas incidieron

con una diferencia temporal </= τ, el contador registra un evento de información (Figura 2.6).

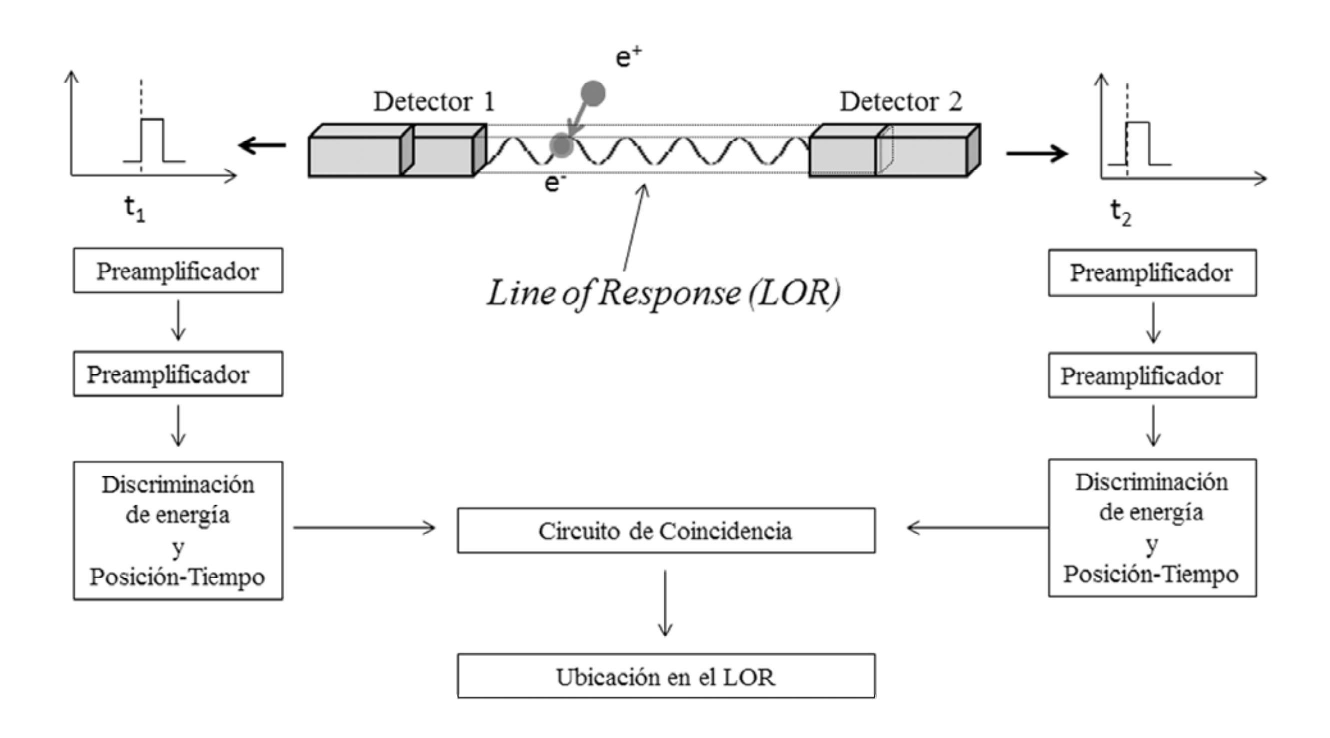


Figura 2.7: *Esquema de la detección por coincidencia*

Resumiendo y a los efectos de la determinación de las coordenadas de un punto de aniquilación de un par positrón-electrón, el equipo considera a dos fotones incidentes en cristales opuestos, como provenientes de una misma interacción si:

1. Inciden con una diferencia de tiempo comprendida en lo que se conoce como ventana temporal o v*entana de coincidencia*.
2. La *línea de respuesta* o LOR determinada entre cristales opuestos está comprendida dentro de una angulación aceptable.
3. La energía depositada en el cristal está incluida dentro de la ventana de energía prefijada.

Tipo de eventos

La calidad de una imagen está ligada fuertemente no sólo a la cantidad de eventos con que se ha generado sino que también a la calidad de los mismos.

Los que contribuyen a la señal (información relevante para la formación de la imagen) son los denominados *eventos verdaderos* (EV). Son aquellos que responden a la situación ideal de la detección de fotones por cristales opuestos provenientes de un proceso de aniquilación y que no hayan sufrido interacciones previamente a arribar al cristal.

Los fotones que sí han sufrido un proceso de interacción previo a su arribo al cristal, aportan ruido a la imagen y disminuyen su contraste debido a que los circuitos de posición malinterpretan las coordenadas del punto de aniquilación. Estos son los denominados *eventos dispersados* (ED). Para obtener una imagen con menor aporte de eventos ED es necesario un equipo con buena resolución energética de manera tal que pueda trabajar con una ventana de adquisición menor sin por eso perder demasiada información de los EV. Otra estrategia para disminuir la presencia de ED es interponer una barrera física entre anillos sucesivos del escáner (septas interplanares).

Los *eventos random* (ER) se producen por la incidencia en un par de detectores opuestos de dos fotones provenientes de procesos de aniquilación diferentes pero que inciden dentro de la ventana temporal del equipo (Figura 2.8).

La tasa de conteo de ER detectados es proporcional al producto de la tasa de conteo (S) en cada detector y a la ventana temporal (τ).

$$R = 2*\tau*S_1*S_2$$

Según puede concluirse de la expresión anterior, al aumentar la actividad administrada al paciente y por ende, la actividad presente en el FOV, la presencia de ER en la formación de la imagen aumenta de manera cuadrática, lo mismo que ésta disminuye al poder contar con equipamiento que tenga menor τ. Su distribución en el FOV es aproximadamente homogénea

aumentando el ruido estadístico y sobreestimando la actividad presente en el objeto de estudio.

Los *eventos múltiples* (EM) son eventos donde un par surgido de una interacción llega a cristales opuestos en la misma ventana temporal en la que incide otro fotón, producto de otra interacción en la que se ha dado originalmente la absorción Compton de uno de los fotones. En ese caso hay tres fotones que inciden en la misma ventana temporal por lo que ante la imposibilidad del equipo de discriminar cual es el par verdadero, desecha todos los eventos.

Este hecho está relacionado con la situación en la que se adquieren estudios en pacientes donde se ha administrado mayor cantidad que la definida en los protocolos correspondientes. Se obtienen imágenes más borrosas y con menos contraste que los casos en los que se trabaja con las cantidades debidas de actividad, porque esos datos están relacionados con la τ entre otros parámetros (Bailey, 2005).

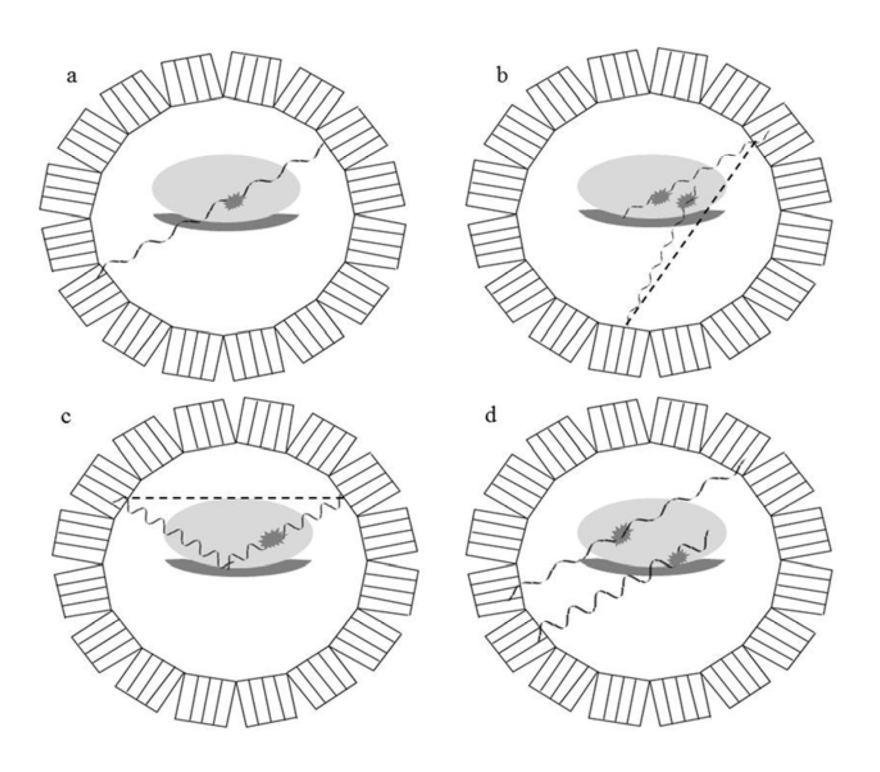


Figura 2.8: *Esquema de las situaciones posibles. a: Eventos Verdaderos. b: Eventos Random. c: Eventos Dispersados. d: Eventos Múltiples*

Tiempo de vuelo

El concepto de tiempo de vuelo o TOF (*del inglés, Time of Flight*) hace referencia a la posibilidad de determinar el tiempo exacto en el que se produce la incidencia de cada par de fotones provenientes de una misma interacción e^+/e^- en cada uno de los cristales en los que hayan incidido y poder así calcular la diferencia temporal de dicha incidencia. En base a esa información es posible determinar el punto de origen de los fotones con relación al centro del FOV (Figura 2.9). Para comprender la importancia de tal información se debe recordar que las LOR plantean una dirección en la cual se ha producido dicha interacción pero no determina en que punto de la misma. El TOF reduce a un □x la imprecisión en la posición de los eventos respecto del centro del FOV en cada LOR.

.

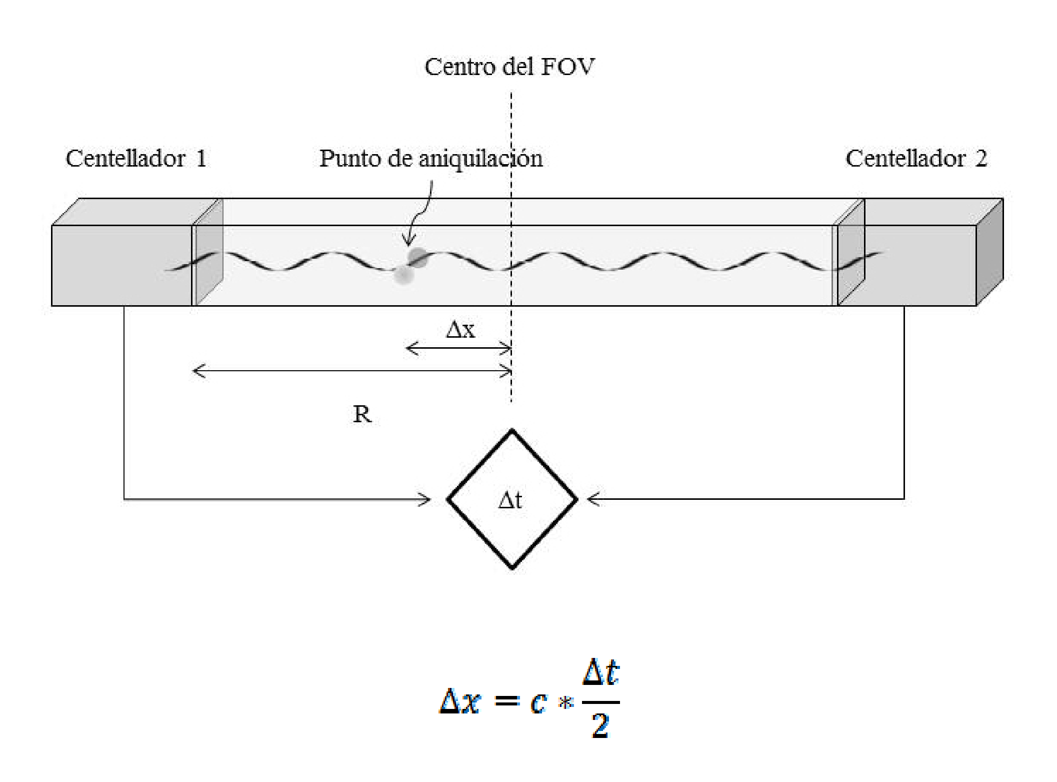


Figura 2.9: *Determinación del TOF*

La idea de incorporar el TOF para la determinación de las coordenadas de origen de los fotones, se remonta a comienzos de la década del sesenta, sin embargo debieron suceder aproximadamente veinte años para poder contar con la tecnología necesaria para incluir otro tipo de cristales y electrónica de detección en los equipos que tuvieran las características físicas necesarias para registrar dicha información.

Los primeros equipos que incorporaron esta tecnología utilizaron cristales de Fluoruro de Cesio (CsF) y Fluoruro de Bario (BaF_2). Hacia la década del noventa surgieron cristales como el orto silicato de lutecio (LSO) y el ortosilicato de lutecio con impurezas de itrio (LYSO) que a la vez que sostener una alta resolución temporal y buena producción de señal luminosa garantizaron una resolución y sensibilidad del tipo de la obtenida con los originales cristales de BGO. Completó la posibilidad de introducir el TOF en equipos comerciales el desarrollo de algoritmos de reconstrucción 3D en modo lista en los que se pudo introducir las características del equipo en el mismo algoritmo (Ver: Adquisición y Organización de los Datos: Modo Lista).

La diferencia entre las imágenes obtenidas por equipos con y sin TOF se evidencia muy claramente en los estudios en pacientes obesos o muy corpulentos de regiones internas de su organismo, como puede ser la detección de cáncer de colon. Otros estudios concluyen que las mejoras se encuentran en una reducción del ruido de fondo de las imágenes, con una disminución del tiempo de procesamiento porque disminuye el número de iteraciones necesarias en la etapa de aplicación de los algoritmos de reconstrucción estadísticos. Se sugiere también que los beneficios se notan más claramente cuando se agrega la función de respuesta al impulso del equipo como dato (Kadrmas, 2009).

Otro de los beneficios de la utilización del TOF es que existen estudios que afirman que las imágenes obtenidas con equipos con el sistema incorporado evidencian menos la influencia de errores en las correcciones de atenuación o normalización que aquellos que no lo tienen (Conti, 2011).

Adquisición 2D y 3D

La obtención de la imagen de PET es un proceso intrínsecamente tridimensional dado que se produce a partir de una emisión de positrones desde una fuente volumétrica en todas las direcciones del espacio. Los primeros diseños buscaron definir una adquisición en planos 2D fundamentalmente por limitaciones de carácter electrónico y de computación.

A partir de fines de la década del ochenta comenzaron a diseñarse sistemas formados por más de un anillo de detectores con la idea de aumentar el campo axial de visión y así poder obtener imágenes de un órgano en una única adquisición, particularmente se pensó en la dimensión necesaria para visualizar el cerebro y el corazón.

La adición de múltiples anillos permitió aumentar la sensibilidad incorporando LOR generadas entre cristales de diferentes anillos. En particular, se trabajó en un principio en la incorporación de LOR pertenecientes a anillos vecinos, lo que permitió definir planos virtuales, denominados *planos indirectos.* Los planos generados entre cristales pertenecientes a un mismo anillo se denominan *planos directos* (Figura 2.10).

El aumento de anillos trajo aparejado un incremento del número de ER y ED. Una solución a este problema es la incorporación de septas de tungsteno configurando una adquisición en modo 2D. La longitud de las septas (1-2 mm.) y el ancho de los cristales determinan el ángulo de aceptación de las LOR y la máxima cantidad de ring incluidos. En el modo 2D la mayor cantidad de anillos incorporados es del orden de tres o cuatro.

Otra opción es la adquisición 3D donde son removidas las septas. En este caso es posible definir como *planos oblicuos* a todas las posibles combinaciones entre LOR de todos los anillos. Esto trae aparejado un aumento descomunal del número de LOR y al mismo tiempo un aumento considerable de radiación dispersa y eventos random en los datos. Para que una adquisición 3D sea efectiva en cuanto a aumentar la información sin al mismo tiempo degradarla es necesario incorporar al software técnicas de compensación de la ER y ED al tiempo que también se limita electrónicamente la cantidad de planos. El modo

de adquisición 3D (Figura 2.9 b) es especialmente indicado para adquirir imágenes de bajas concentraciones de actividad dado que aumenta la sensibilidad hasta 8 veces, con lo que se disminuye el ruido de las imágenes y mejora la relación señal/ruido. Aunque se incrementa la proporción de ED y ER con lo que se produce una reducción del contraste de las imágenes y una merma en la exactitud de las cuantificaciones. Prueba de ello es que la FD en la adquisición de una fuente lineal inmersa en un fantoma cilíndrico de 20 cm de diámetro lleno de agua, pasa de 15% en modo 2D a 40% en modo 3D. Por este motivo es que la adquisición 3D pudo extenderse a partir de que se incorporaron eficientes correcciones de ED por lo que el aumento de información recayó fundamentalmente en un aumento de EV (Visvikis, 2005).

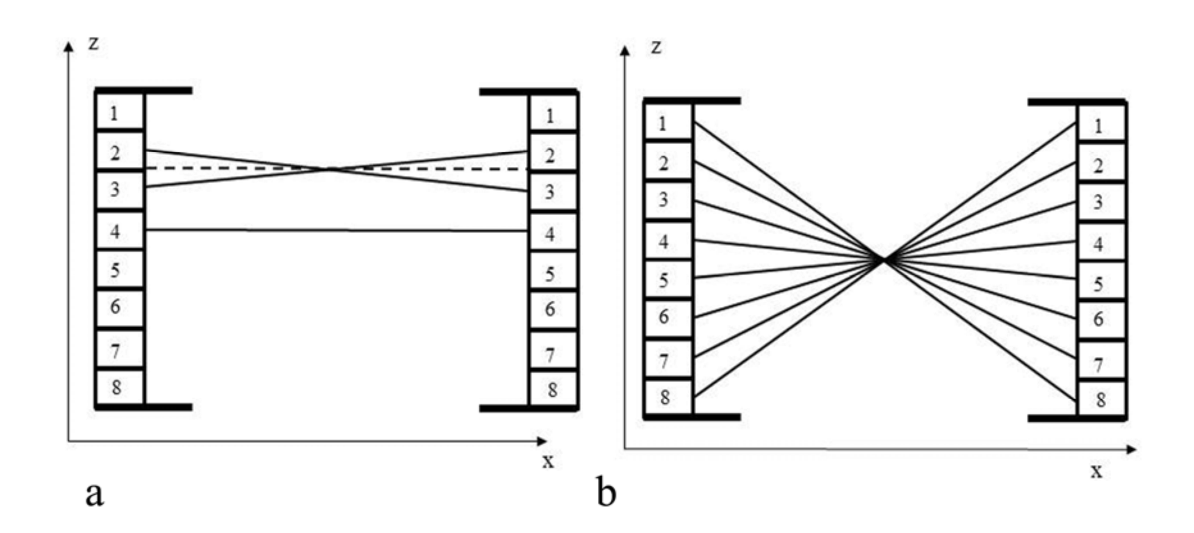


Figura 2.10: a) *Representación de planos directos e indirectos en un PET de 8 anillos. b) Representación de las LOR consideradas en una adquisición modo 3D*

CAPÍTULO 3

ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS, CARACTERIZACIÓN Y CORRECCIÓN DE LA IMAGEN

La forma en que los datos son adquiridos y organizados tiene gran influencia en el tipo de algoritmos de reconstrucción tomográfica a aplicar. Una de las formas básicas es la organización de los mismos según su posible punto de origen dada la línea que une cada par de cristales opuestos. Esta forma de organización se denomina sinograma.

Sinograma

Si bien la adquisición de la información en los equipos PET es de configuración convergente, los datos son reorganizados según ángulos predeterminados de manera tal de poder considerar conjuntos de proyecciones provenientes de haces paralelos formados por las LOR del sistema. Cada LOR está identificada en función del ángulo (□) de las mismas en el plano del anillo, del ángulo (□) en la dirección del eje axial y de la distancia al punto de referencia (d), ubicado en el centro del gantry (Figura 3.1).

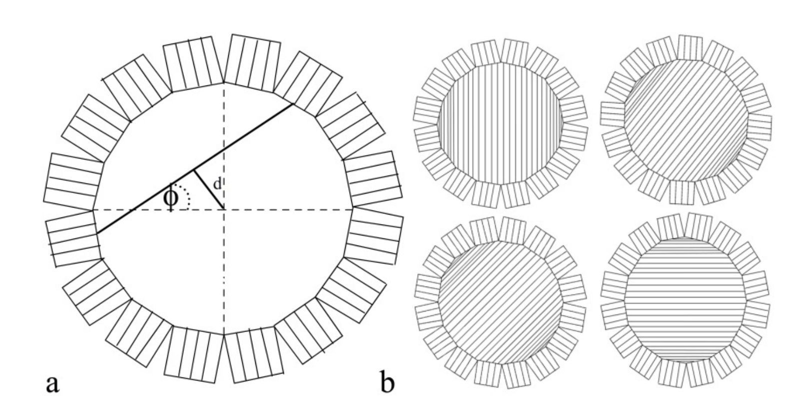


Figura 3.1. *a) Muestra de una LOR (d, ϕ) en un PET de un anillo completo ($\theta = 0$) con cristales pequeños. Derecha. Selección de LOR según su ángulo. b) De izquierda a derecha y de arriba abajo $\theta = 0º$, 30º, 45º y 90ºen un PET de un anillo completo con cristales pequeños*

Para cada cristal, la cantidad de LOR posibles con los cristales opuestos es (N-1), siendo N el número total de ellos. En la práctica solo se consideran aquellas que están puedan aportar información sobre la distribución de actividad en el cuerpo del paciente (Figura 3.2).

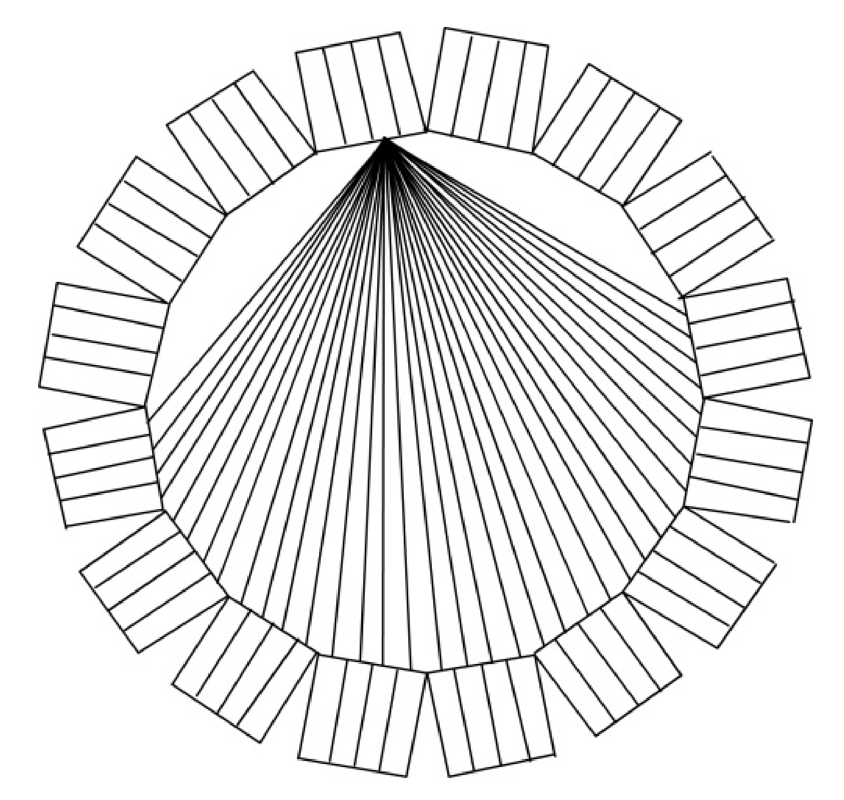


Figura 3.2. *LOR efectivamente incluidas en un PET de un anillo completo*

La información global de los datos adquiridos es almacenada en una matriz denominada *sinograma.* El sinograma muestra de manera organizada las LOR como función del ángulo de la misma y de la distancia al punto de referencia (Figura 3.3). La organización de la información en sinogramas constituye una herramienta muy útil no solamente para la aplicación de los algoritmos de reconstrucción sino también como método de análisis en la aplicación de programas de control de calidad del equipamiento y para la inclusión de correcciones de los datos relacionadas con las características del equipo (Turkington, 2001b).

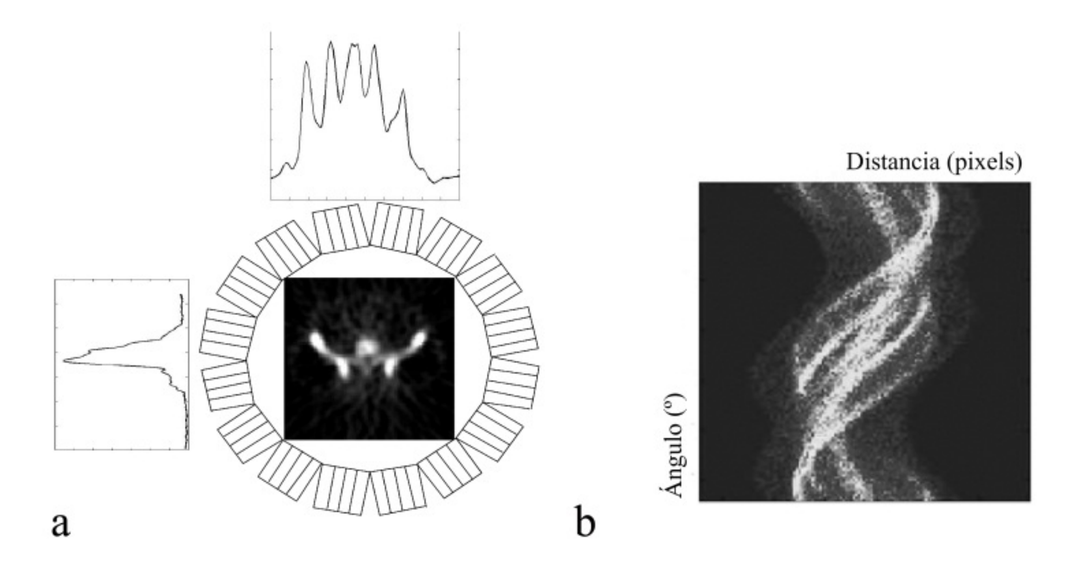


Figura 3.3: *a) Proyecciones paralelas a 0º y 270º de un estudio óseo efectuado con ^{18}FDG. b) Sinograma del estudio de un corte a la altura de la pelvis*

Michelograma

Se denomina Michelograma a la representación matricial del modo de adquisición de un PET de múltiples anillos, desarrollado por el científico Christian Michel en la Universidad Católica de Lovaina, en la que cada punto representa un sinograma.

Si la adquisición es en modo 2D, el Michelograma tiene la forma de la Figura 3.4 a, donde solamente figuran los sinogramas de los planos directos de un PET de 16 anillos, donde puede verse que en esas condiciones de adquisición de trabajará con 16 sinogramas. La Figura 3.4 b. muestra una adquisición 3D plena donde todos los 256 sinogramas intervienen en la formación de la imagen. La Figura 3.4 c. muestra la organización de un PET de igual cantidad de anillos con un *span* de 7 y con la incorporaciones de planos indirectos representados por la línea que une los detectores correspondientes a anillos diferentes. El span refiere a la distancia entre el patrón de relaciones entre

anillos que se repite cada un determinado número de anillos, en este caso cada 7 anillos.

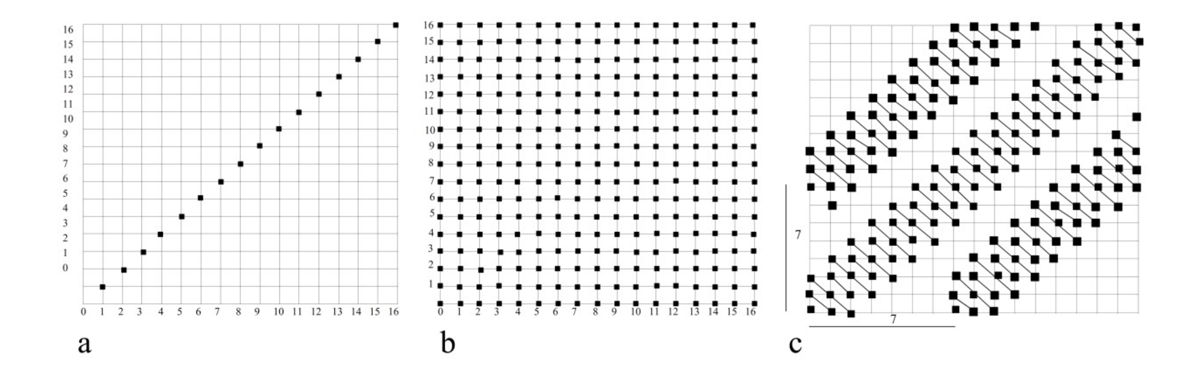


Figura 3.4: *a) Adquisición en modo 2D sin planos indirectos. b) Adquisición 3D. c) Adquisición en PET de múltiples anillos donde están pautadas las LOR que son tomadas como una única*

Modo Lista

Las modernas técnicas de imágenes moleculares requieren de avanzar sobre las limitaciones que tradicionalmente ha presentado la modalidad PET. En particular, sobre el conflicto tradicional entre aumentar la resolución temporal sin degradar las imágenes por una baja estadística de conteo, compromiso muy presente en el caso de los estudios dinámicos, particularmente indicados en el análisis de procesos fisiológicos y metabólicos. Estos procesos están descriptos por compartimientos relacionados por constantes específicas que pueden estar referidos a regiones de la imagen o directamente a voxels individuales. Dado que los procesos en análisis se refieren generalmente a cinéticas que afectan a algunas células de tejido cuyo tamaño es menor que las dimensiones del voxel, sucede que el proceso se desarrolla dentro del mismo a velocidades que requieren de captaciones dinámicas de información muy rápidas.

El desafío es entonces, obtener imágenes de alta resolución temporal, alta resolución espacial y al mismo tiempo de alta calidad.

Por otro lado, debido al aumento vertiginoso de la cantidad de cristales, justamente para el aumento de la resolución espacial, el requerimiento computacional ha crecido de manera tremenda. Basta como ejemplo el mencionar que un equipo dedicado con adquisición 3D con 119.808 cristales tiene 10.816 sinogramas posibles y para los tiempos normales de adquisición el número de LOR posibles es tan alto que el promedio de cuentas/LOR es mucho menor que la unidad (Nichols, 2002).

En ese sentido, almacenar información en todos los LOR posibles es poco efectivo a la par que tremendamente costoso en término computacionales.

La forma de adquisición y almacenamiento de los datos en *modo lista* es una de las herramientas de mayor efectividad para el sostenimiento de la calidad de las imágenes y la posibilidad de manipulación de la información necesaria. Es una forma de almacenamiento de los datos, uno a uno, según la secuencia temporal en la que han sido registrados por el equipo. La información almacenada para cada evento, es normalmente la identificación de los dos cristales involucrados en la detección por coincidencia, el tiempo en el que la misma se produjo y la energía. Es posible también almacenar mayor cantidad de información como el TOF, la profundidad de interacción (DOI) y la energía. Finalizada la adquisición es posible organizar los datos en múltiples frames según la duración deseada. Es tal la cantidad de información a manipular, incluso en el modo lista, que se está avanzando en el diseño de unidades gráficas de procesamiento capaces de efectuar gran parte de los cálculos en forma paralela (Pratx, 2006).

En el modo lista, las imágenes se generan voxel a voxel asociando a cada uno de ellos un modelo teórico esperable de la distribución temporal del radiofármaco asociada al modelo en estudio, afectada también por la distribución de Poisson no estacionaria.

Esta forma de obtención de las imágenes requiere de algoritmos de reconstrucción robustos y capaces de tener la misma calidad frente a una muy variada cantidad de información, particularmente en los estudios dinámicos y cuando se aplican las correcciones de radiación dispersa y sustracción de eventos random (Rahmim, 2005). Por otro lado, es tanta su efectividad que

permiten la aplicación de la técnica, en particular, en el caso de estudios con animales de equipos con resolución espacial submilimétrica (Walledge, 2002).

Corrección de los datos. Normalización

Para poder cuantificar una imagen de PET es necesario que la misma esté liberada de la mayor cantidad de artefactos para lo cual, en principio es necesario que todos las LOR que se utilizan para la reconstrucción de la imagen hayan sido corregidas atendiendo a la sensibilidad individual de los cristales y a las características geométricas del equipo. Entre ellas cuenta un papel central la falta de alineamiento de los cristales que es crítica aunque sean diferencias inferiores al milímetro.

El proceso de corrección de estos factores es conocido como *Normalización* del cual surgen factores de corrección individuales para cada LOR que se denominan *Coeficientes de Normalización*.

El coeficiente de normalización (CN) de cada LOR depende básicamente de la eficiencia de cada cristal involucrado en dicha LOR, la alineación de los cristales, su posición dentro del módulo al que pertenecen cada uno de ellos, un factor de escala referido al par de planos axiales a los que pertenecen los cristales y a la distancia de la LOR al centro del FOV (Badawi, 1998), (Bailey, 1996).

La alineación de los cristales tiene consecuencias directas en la aparición de artefactos sobre el corte transaxial (x,y). Cuando la falta de alineamiento se produce en la dirección “x”, puede observarse directamente en el sinograma de una fuente uniforme bandas intermitentes oscuras y brillantes en posición vertical que se produce por la mala asignación de la localización de las LOR. La falta de alineación en dirección “y” tiene como consecuencia una discontinuidad en el sinograma de una fuente puntual ubicada fuera del centro del eje axial, un artefacto aproximadamente similar a un mal Centro de Rotación en el SPECT.

Los CN se obtienen efectuando la adquisición de una fuente de calibración sin la presencia de ningún cuerpo físico en el FOV del equipo (*término que se suele utilizar en inglés, blankscan*).

Dado que el número de LOR es muy alto y la estadística de cuentas necesarias para concluir determinaciones con relativamente poco ruido es alta, el tiempo necesario para efectuar una calibración es demasiado por lo que desde un principio surgieron propuestas de disminución del tiempo de adquisición aplicando modelos simplificados del cálculo de los CN.

La normalización se efectúa por métodos directos o indirectos. Los métodos directos refieren al cálculo de los CN invirtiendo el número de cuentas de cada LOR. Los métodos indirectos calculan los CN atendiendo a características geométricas y de sensibilidad de los detectores. Hacia fines de la década del ochenta, Casey M. and Hoffman E. (Casey, 1986) propusieron e implementaron una técnica para el cálculo de los CN por métodos indirectos. Estos modelos trabajan en líneas generales aplicando secuencialmente factores geométricos de los cristales y factores de eficiencia de los mismos para cada LOR.

Los factores geométricos son obtenidos de la adquisición de una serie de fuentes lineales ubicadas simétricamente en 8 posiciones angulares (□). La eficiencia es calculada a partir de las adquisiciones de un cilindro uniforme lleno con una solución de ^{68}Ge variando los tiempos de adquisición necesarios para adquirir desde aproximadamente 1 cuenta/LOR hasta 35 cuentas/LOR. Estas adquisiciones son corregidas según factores geométricos de los cristales utilizando los datos obtenidos a partir de las fuentes lineales. Posteriormente se adquiere una nueva imagen del cilindro con alta densidad de cuentas y se crea una imagen de bajo ruido corregida por los factores geométricos de los cristales. La normalización con una fuente volumétrica tiene la dificultad que introduce indefectiblemente radiación dispersa en el cálculo de los CN.

La normalización no debe ser adquirida con cada estudio, sin embargo debido a degradaciones de los parámetros a lo largo del tiempo de vida del equipo hace necesario incluir la determinación de los CN como parte del programa de control de calidad del equipo.

Sensibilidad

La sensibilidad de un PET es la proporción de pares de fotones emitidos desde el cuerpo del paciente que llegan a producir un evento de coincidencia.
Si bien la sensibilidad del PET se caracteriza por su alto valor, esta capacidad no pudo ser plenamente utilizada hasta que se desarrollaron técnicas de reducción de los ER y ED y así poder recurrir a la adquisición 3D aumentando de manera importante la estadística de las imágenes.
La adquisición en modo 3D tiene el inconveniente de que la sensibilidad no es constante a lo largo del eje axial sino que es máxima en el plano central del mismo, disminuyendo de manera simétrica hacia ambos lados por lo que deben implementarse técnicas para corregir el fenómeno.
Respecto de las LOR provenientes del mismo anillo o de anillos diferentes, solamente la presencia de planos directos garantizará la totalidad del campo de visión axial (adquisición 2D). En la medida en que se acepten planos oblicuos separados por mayor cantidad de anillos, el campo de visión axial comenzará a disminuir provocando un efecto conocido como *truncamiento*. Este efecto se produce porque comienzan a quedar fuera mayor cantidad de anillos periféricos a medida que aumenta la distancia entre los mismos para la aceptación de los planos oblicuos.

La sensibilidad es un parámetro que depende en parte del diseño del equipo y en parte en los parámetros de adquisición del estudio.
Entre los primeros se encuentra el radio de los anillos (R) y la longitud de las septas (L). Entre los parámetros de adquisición del estudio uno de los elementos determinantes es la longitud en la dirección axial del estudio (Z).
El aumento de la estadística de conteo no sostiene la proporción del tipo de eventos. Los EV, ED y ER, dependen de manera diferente de las variaciones de diseño del equipo.

$$EV \propto Z^2 / R \qquad ED \propto Z^3/(L \times R) \qquad ER \propto \left(Z^2 / L\right)^2 \qquad \{3.1\}$$

Puede observarse que un aumento en la longitud axial del estudio provoca un aumento en todos los eventos con la tendencia a aumentar de manera diferencial la presencia de ER. Sin embargo, estos se encuentran modulados por la longitud de las septas (en el caso de adquisición 2D), al igual que los ED (Derenzo, 1980).

Fracción de dispersión

La *Fracción de Dispersión* (FD) es la relación existente entre los ED y los eventos totales. Expresa la relación entre los eventos que han interactuado por Compton tanto en el cuerpo del paciente como en el gantry y los componentes del PET como en el interior de los detectores. A nivel práctico, su valor es calculado considerando una fuente de baja actividad de manera tal que el aporte de los ER pueda ser considerado despreciable a fin de que intervengan en la determinación de FD fundamentalmente los EV y ED.

FD = ED/Eventos Totales

Según las condiciones de adquisición este valor suele oscilar entre un 15% en las adquisiciones 2D hasta un 50% en las adquisiciones 3D. Es un valor altamente dependiente fundamentalmente del tamaño y densidad del objeto, del ángulo de aceptación, del discriminador de energías y de la distribución del radiofármaco, por lo que no suele ser un parámetro muy significativo a la hora de efectuar comparaciones entre diferente tipo de imágenes. Es posible utilizar la FD como parámetro de comparación de calidad de equipamiento, definiendo previamente parámetros de adquisición de manera estándar.

Pico NEC

El número total de eventos registrados al finalizar la adquisición de un estudio de PET está formado por EV, ER, EM y ED. Una adquisición tendrá mejor calidad en la medida que los EV sea mayores en relación a los ER y ED.
El pico NEC (*del inglés, Noise Equivalente Count*) es un parámetro útil para efectuar comparaciones sobre la calidad estadística de los datos de una adquisición (Bailey, 2005b).

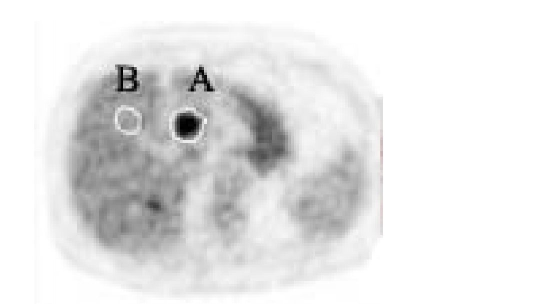
$$NEC = EV^2 / (EV + ED + ER) \qquad \{3.2\}$$

El pico NEC es proporcional a la relación señal/ruido de una imagen por lo que este valor sirve como parámetro para comparar la calidad de diferentes equipos y para determinar la óptima cantidad de actividad a administrar a un paciente, de manera tal que la imagen tenga un mínimo nivel de ruido debido a la estadística de adquisición.

Contraste de la imagen

El contraste de una imagen es una característica fundamental para su interpretación visual. Una imagen altamente contrastada permitirá distinguir con claridad sus diferentes estructuras e intensidades lo que posibilitará un diagnóstico más seguro.
Las imágenes digitales permiten cuantificar el contraste obteniendo un valor que expresa el grado de diferenciación entre distintas regiones de la misma. Se lo utiliza de manera importante para evaluar el contraste entre zonas que se desean comparar cuantitativamente. Por ejemplo, el contraste entre una región posiblemente patológica y su entorno considerado como valor de referencia

Se conocen varias formas de cuantificar el contraste (C), aunque todas tienden a expresar como fracción o porcentaje la relación entre las regiones mencionadas. Una de las expresiones más comunes es (Figura 3.5):



$$C = \frac{A - B}{B} * 100$$

$$Región\ A = 1387 cuentas/mm^2$$

$$Región\ B = 1077 cuentas/mm^2$$

$$C = \frac{1387 - 1077}{1387 + 1077} * 100 = 12.6\%$$

Figura 3.5: *Determinación del contrate entre dos regiones de la imagen*

La determinación del contraste debe ser efectuada cuidadosamente, atendiendo a los múltiples factores por lo que se ve afectado, sabiendo que la exactitud de sus resultados está fuertemente ligada a la densidad de cuentas de las regiones analizadas en particular y de la totalidad de la imagen en general.

El contraste de una imagen se define a partir del número de cuentas con que se haya adquirido la imagen, el muestreo de la misma, la correcta administración de actividad al paciente en cuanto a actividad específica y forma de administración, el tiempo necesario entre dicha administración y el inicio del estudio y finalmente el tipo de algoritmo de reconstrucción y los distintos tratamiento de la imagen final. La aplicación de filtros pasabajos en general disminuye el contraste de la imagen, por lo que deben ser cuidadosamente aplicados.

Por otro lado, tanto la atenuación como la radiación dispersa colaboran a distorsionar el verdadero contraste entre regiones de una imagen como la influencia que tiene la resolución del equipo cuando el tamaño de la región involucrada es de su mismo orden (Ver: Efecto del Volumen Parcial).

Respecto de la cantidad de actividad total a inyectar en cada estudio, es fundamental el conocimiento del pico NEC del equipo, para garantizar que se está aportando al equipo un flujo de fotones en el cual sea óptima la proporción de eventos verdaderos por sobre los restantes.

El fondo de la imagen, afecta al contraste y depende de la radiación dispersa presente en la misma, el que fundamentalmente se origina en el cuerpo del paciente. Una forma de corrección es la disminución de la amplitud de la ventana de adquisición sin embargo, hay que tener en cuenta que esto disminuye al mismo tiempo la eficiencia de conteo. Otro elemento relativo al paciente en cuanto al contraste de la imagen, es su movimiento. Cualquier movimiento del paciente, voluntario o involuntario, genera la superposición de zonas del cuerpo en lo que será un mismo corte. Un caso típico y de mucha importancia en la calidad de las imágenes, es el de los estudios cardíacos, donde los movimientos de sístole y diástole por un lado y los producidos por el desplazamiento vertical del corazón de manera solidaria con el diafragma durante los ciclos respiratorios, disminuye de manera inaceptable, el contraste de la imagen. Esto ha encontrado solución, al menos para el caso de los movimientos de diástole y sístole mediante la adquisición de estudios sincronizados con la señal del ECG. Algunos equipos PET están incluyendo correctores del movimiento diafragmático pero no están muy difundidos hasta el momento (Chung ,2006).

Limitaciones del método

Las características del proceso de emisión de positrones y detección a partir del fenómeno de la aniquilación conlleva la presencia de dos factores de degradación de las imágenes; rango y no-colinealidad que son en sí mismos una expresión del límite de la resolución del método, independientemente de toda variable tecnológica.

La reacción nuclear que produce la emisión de un positrón implica transformaciones energéticas importantes que conllevan a que dicha partícula salga emitida con una energía cinética del orden de algunos MeV y recorre alguna distancia antes de termalizarse y capturar un electrón. El camino recorrido, en términos estadísticos, luego de múltiples interacciones, hasta

alcanzar el equilibrio térmico con el medio se denomina, *rango del positrón* para una sustancia y un medio determinado (Tabla 3.1) (Cho, Z. H., (1975).

Isótopo	^{11}C	^{13}N	^{15}O	^{18}F
Vida Media (minutos)	20,4	10	2,03	109,8
Máxima Energía del e+ (MeV)	0.959	1.194	1.738	0.633
Energía media (KeV)	385	491	735	248
Rango (mm)	1,7	2	2,7	1,4
Producción	Ciclotrón	Ciclotrón	Ciclotrón	Ciclotrón

Tabla 3.1: *Propiedades físicas de los principales emisores de positrones utilizados en la técnica PET/CT*

Debido a que el centro de masa del positrón-electrón no está exactamente en reposo cuando se produce la aniquilación, los fotones no se emiten a 180º entre sí sino que tienen cierta desviación producto de las leyes de conservación de masa y energía, fenómeno conocido como *no-colinealidad* y que tiene un valor aproximado de +/- 0.5 º

Tanto el rango como el fenómeno que da origen a la no-colinealidad son factores que no dependen de la tecnología de la detección y ambos contribuyen a limitar sensiblemente la calidad del método.

Resolución Espacial

La resolución espacial es el mayor límite de descripción de un objeto por un sistema de imágenes, en relación a las características del equipo y al propio proceso de medición. En el caso del PET, la resolución está limitada por dos procesos físicos como son el rango del positrón y no la colinealidad de los fotones.

La característica del equipo que más influye sobre este parámetro es el tipo y geometría de los cristales detectores. Respecto de la calidad de los mismos, son óptimos aquellos que tienen alto poder de frenado para garantizar una buena sensibilidad, corto tiempo de decaimiento para posibilitar alta tasa de conteo y buena luminosidad para producir señales eléctricas de calidad (Ver Cap 1. Detectores). El poder de frenado debe ser tal que tenga una alta sección eficaz transversal del efecto fotoeléctrico y baja para el efecto Compton.

Desde el punto de vista de la geometría de los cristales, a menor tamaño, mayor resolución espacial. El primer módulo detector que utilizó el principio Anger para la ubicación del punto de interacción fue de BGO y tenía una dimensión de 6 x 14 x 30 mm^3. Hoy día esos valores se encuentran aproximadamente en 2 x 2 x 30 mm^3para los cristales de última generación. Es igualmente importante el posicionamiento de los cristales en el anillo dado que por su forma de posicionamiento en el mismo, es posible que incidan fotones de manera tal que puede asignarse la interacción a un cristal equivocado, produciendo un borroneo cuya magnitud depende en parte del tipo de cristal. Siempre en lo relativo a la geometría anular de la disposición de los cristales, existe otro factor conocido como *error de muestreo*, que se origina por el hecho de que las múltiples LOR que atraviesan el FOV del PET no están igualmente distribuidas en toda la superficie del plano transversal, por lo que algunos pixels son atravesados por muchas LOR y otros por menos. Este efecto es especialmente importante en el centro del FOV (Figura 3.6 a).

La resolución de una imagen depende también del algoritmo de reconstrucción utilizado. En general el algoritmo de RPF (Retroproyección Filtrada) degrada más la resolución que los modernos algoritmos estadísticos. La RPF fue el primer método implementado debido a su rapidez, simplicidad y al poco requerimiento computacional, sin embargo el nivel de ruido de sus imágenes, hace hoy día imposible continuar con su uso, dados los estándares actuales de calidad de las imágenes. Los métodos estadísticos no aportan los artefactos de la RPF y logran imágenes con mejor contraste y relación señal/ruido. (Ver, Obtención del Corte Transversal)

Finalmente, se suceden una serie de incertezas que también degradan la resolución de la imagen, originadas en los procesos de generación y detección de la señal que siguen una estadística de Poisson, cuya influencia se magnifica en el caso de las imágenes clínicas debido a su escasa estadística de conteo. Aunque actualmente se han desarrollado métodos para disminuir la influencia de este factor dado que es conocida la distribución del mismo, persiste la complicación de que la ampliación del ruido es función de la distribución de cuentas en cada voxel por lo que se requeriría de correcciones localizadas.

El valor de la resolución del sistema, se determina a través de la Función de Dispersión Puntual, denominada normalmente PSF (*del inglés, Point Spread Function*). Dicho parámetro se obtiene midiendo el FWHM (*del inglés, Full With at Half Maximum*) de la imagen obtenida de la adquisición de una fuente puntual sin dispersión.

La resolución de un sistema tomográfico puede ser evaluada según los distintos planos. En el caso del PET es muy útil la referencia a la resolución axial o resolución transaxial, la que a su vez puede ser descompuesta en dirección radial y tangencial (figura 3.6 b). La resolución radial es función en cada punto de la distancia horizontal con el centro del FOV debido al efecto que se produce por la posición curvilínea de los cristales a consecuencia de lo cual a medida que las LOR paralelas se alejan del centro del FOV se ubican más cercanamente entre sí (Figura 3.6 a).

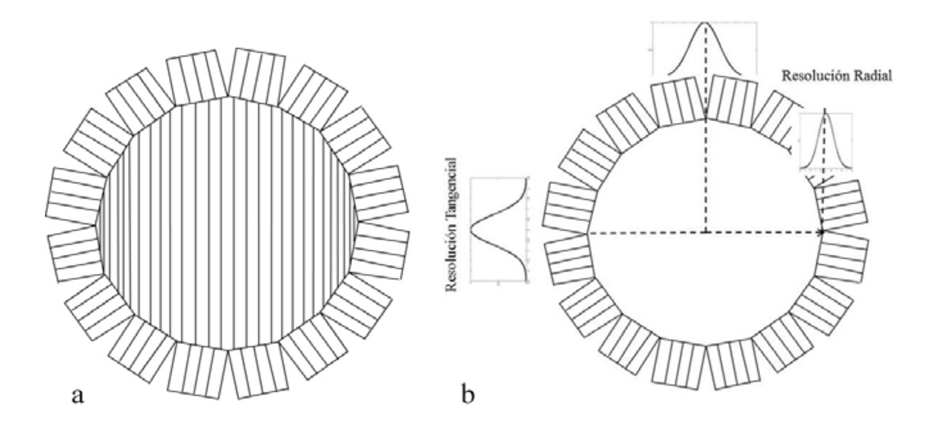


Figura 3.6: *a) LOR paralelas entre sí que muestran como varía la distancia entre ellas según sea su posición. b) Variación de la resolución radial y resolución tangencial*

Los esfuerzos para desarrollar tecnologías que logren disminuir la resolución espacial, tienen un límite porque los factores distorsivos que más influyen son los factores físicos de no colinealidad y rango del positrón dentro del cuerpo, seguidos por la influencia del ancho de los cristales. En los dos primeros casos no es posible lograr tecnológicamente ninguna variación al respecto, aunque sí se continúan los estudios para lograr radiofármacos marcados con isótopos emisores de fotones que tengan menores rangos (Ver Tabla 3.1).

Efecto del Volumen Parcial

La capacidad del PET para determinar concentraciones de actividad en pequeños elementos de volumen de tejido se ve limitada por la resolución del equipo y afecta no solo a la cuantificación de determinadas ROI (*del inglés, Region of Interest*) en el caso de imágenes de estudios estáticos, si no que también tiene influencia en los estudios basados en el análisis compartimental para estimar la cinética de determinados radiofármacos produciendo una subestimación de los parámetros fisiológicos en estudio (Rousset, 2006).

Esta distorsión en la cuantificación de concentraciones de volúmenes pequeños, se produce debido a un fenómeno conocido como *Efecto del Volumen Parcial* (EVP).

El EVP se presenta debido a que la imagen es la convolución de la PSF del sistema con la señal de entrada al mismo y cuanto más amplitud tenga dicha función, mayor será la degradación de la señal original y más se pondrá en evidencia en objetos del mismo orden espacial. El EVP produce un efecto similar a un "derramamiento" de actividad del elemento de volumen de la fuente hacia sus entornos. Es un borroneo tridimensional de la imagen cuya intensidad depende de la distribución de actividad de la región de análisis y sus tejidos adyacentes.

En la Figura 3.7 puede observarse la simulación del EVP en un caso bidimensional, a) representa un fantoma de barras de espesor variable en la que se han simulado lesiones del 50%. c) es la misma imagen convolucionada

con la PSF del equipo simulado (FWHM=8 mm) y c) Perfiles trazados sobre la imagen de las barras convolucionadas en la zona sin lesión (fila 80) y sobre las lesiones (fila 40) conjuntamente con el perfil obtenido de las barras originales (Galli, 2012).

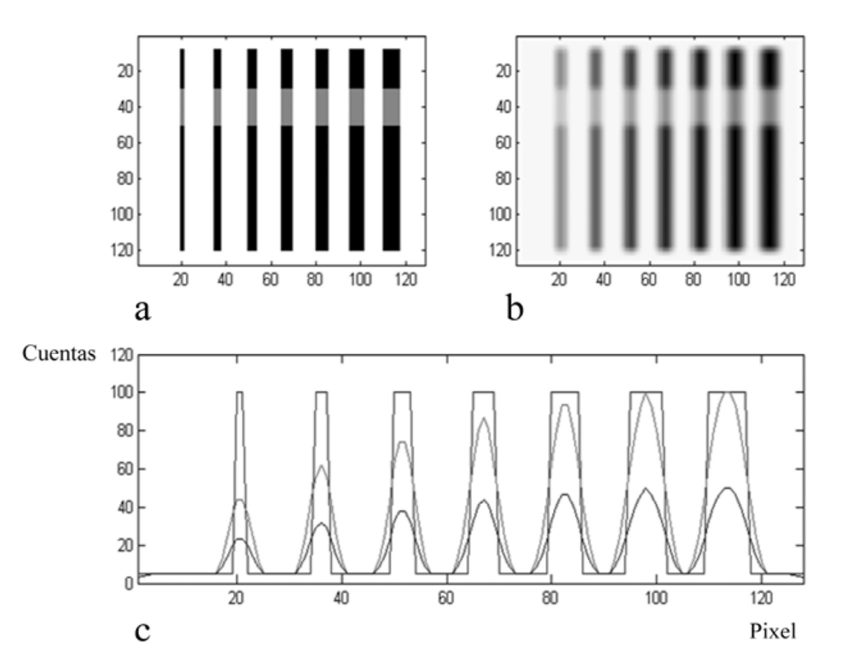


Figura 3.7. *Simulación del EVP en el caso bidimensional*

Dado que el EVP se presenta no solo simulando un derramamiento de actividad de una pequeña lesión caliente en su entorno, si no que también el entorno, por el mismo principio, va a simular la misma distorsión sobre la lesión, especialmente en medios donde el fondo es más bien activo, se produce algo así como un cierto fenómeno de compensación. La distorsión extrema se da cuando la fuente es un pequeño tumor activo en un medio o fondo frío. En ese caso el EVP aparece cuando el diámetro de la fuente es menor que 3*FWHM del sistema. La consecuencia es que aparece una lesión de mayor tamaño aunque conserva toda su actividad en un mayor grado de extensión, lo que puede llegar a evaluar que la lesión es menos agresiva que lo que es en realidad (Soret, 2007). El EVP es un problema no sólo en la evaluación de la actividad de una lesión si no que también respecto de la determinación de sus dimensiones, esta situación es muy seria especialmente cuando las imágenes son utilizadas para asistir tratamientos de radioterapia.

Debido a la influencia del EVP en los estudios clínicos, se han intentado múltiples formas de corrección del fenómeno. El método mas difundido consiste en la determinación la variación del contraste de la imagen de un objeto pequeño según su tamaño, en relación al verdadero contraste de la fuente. Una de las primeras formas para obtener esa información, consistió en utilizar en fantoma que simula lesiones calientes (esféricas o cilíndricas) de distintos diámetros pero igual actividad específica, en un entorno de actividad de baja o nula concentración. Se efectúa una adquisición del mismo en condiciones clínicas y se determina el contraste de cada una de las lesiones en imágenes de cortes transversales del fantoma para relacionarlos con el verdadero contraste de las mismas. De esa forma se puede determinar una curva denominada *Curva Recuperación de Contraste* que permite luego corregir el contraste de lesiones pequeñas de acuerdo a su diámetro. Esta curva debe ser obtenida para cada equipo con los parámetros con los que normalmente se adquieren y procesan los estudios.

El problema de la aplicación en la clínica de este método es que para conocer el factor que relaciona el contraste verdadero de una lesión con el contraste de la imagen de la misma, es necesario conocer su tamaño. Con la incorporación de los PET/CT este punto no es un problema dado que normalmente se cuenta con este dato (Figura 3.8) (Shyam, 2009).

Sin embargo, es interesante pensar que la superposición de ambas imágenes no resuelve por sí mismo el EVP dado que no siempre la imagen metabólica coincide con la imagen estructural por lo que la corrección no necesariamente es la adecuada. En las imágenes de perfusión miocárdica por ejemplo, es frecuente encontrarse con lesiones que no comprometen todo el espesor del músculo cardíaco, o sea que una zona del mismo puede estar hipoperfundida sin que la lesión atraviese la pared completamente. Sin embargo, el estudio tomográfico con rayos X, no registrará esta situación sino que reproducirá los límites estructurales del órgano. Entonces, la corrección de la concentración de actividad se efectuará suponiendo que la misma está presente en todo el espesor cuando eso en realidad no es así. Se estará suponiendo un espesor

mayor “espesor estructural” cuando el verdadero espesor “espesor metabólico” es menor. Esto tendrá como consecuencia una sobreestimación del EVP. En caso de aplicar esta corrección se podría estar generando un falso positivo o magnificando la importancia de la lesión. Dado que no existen al momento estudios clínicos en ese sentido, sería importante determinar el grado de influencia de este factor en los mismos. (Galli, 2012).

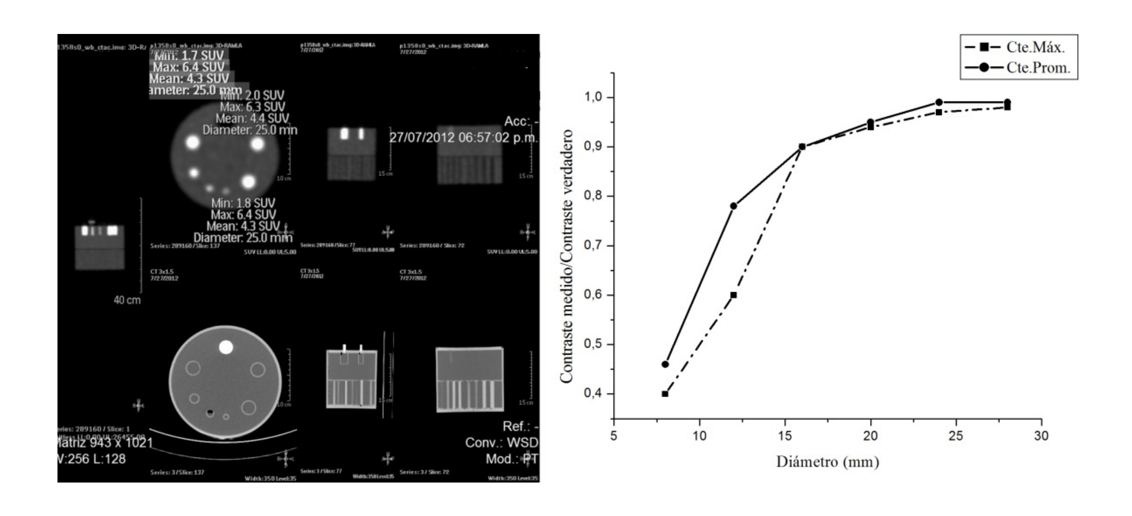


Figura 3.8: *Cortes transaxiales de la imagen de emisión y transmisión de un fantoma ACR en un equipo PET/CT Geminis-Philips y las curvas de Recuperación del Contraste tomando como valor el contraste máximo dentro de la lesión y el contraste promedio en su interior*

Atenuación

El fenómeno de la atenuación es, junto con la radiación dispersa, el factor de mayor incidencia en la degradación de la calidad de las imágenes de medicina nuclear y debe ser necesariamente corregido, de lo contrario, los diagnósticos se verían profundamente dificultados y la cuantificación de las imágenes sería inadmisible(Ostertag,1989).

Su efecto se evidencia claramente en los cortes transversales de un estudio como una distorsión sistemática denominada*aro caliente* debido a que produce una sobre estimación de las estructuras periféricas en desmedro de las internas (Kinahan,1998). Este *artefacto* se traduce en los cortes coronales

según puede observarse en la Figura 3.9 en la que se presenta un mismo estudio con y sin corrección del fenómeno.

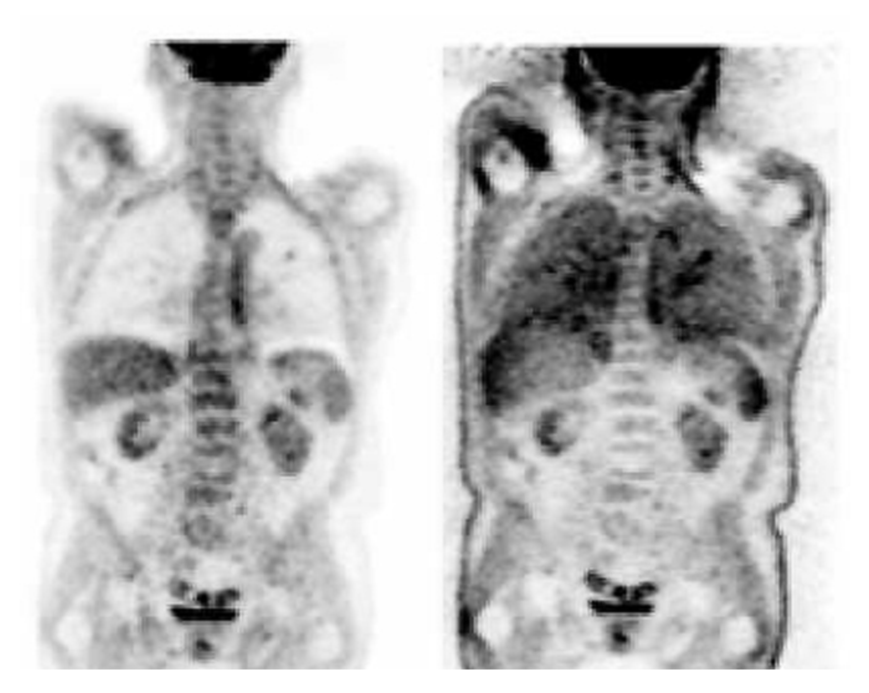


Figura 3.9: *Corte coronal de un estudio de cuerpo entero. Izquierda, corregido por atenuación. Derecha, sin corregir*

Debido a que la incidencia de este factor es dependiente de las características morfológicas de cada individuo, la corrección no puede ser sistemática sino que debe efectuarse de manera individual frente a cada imagen.

En particular, la no corrección de atenuación genera dificultades importantes en zonas de densidad variable, donde pueden enmascararse la presencia de lesiones. Una lesión ubicada en la profundidad del cuerpo va a resultar más afectada por el fenómeno, que otra de iguales características ubicada en la superficie del mismo cuerpo. De igual forma, un órgano extenso, como podría ser el hígado, en condiciones normales debería presentar una imagen de intensidad homogénea en cualquiera de sus cortes tomográficos, sin embargo, debido a que se extiende desde regiones internas del abdomen hasta casi tocar la superficie del cuerpo, aparecerá con una distribución inhomogénea de actividad que tenderá a aumentar en la región periférica de los cortes transversales. En los estudios cardíacos suelen presentarse falsos positivos

debido a la interposición de regiones de coeficientes de atenuación variados como son las mamas, las vértebras, el tejido adiposo, etc.

Un caso típico lo constituyen los pulmones que aparecen como dos masas calientes cuando no están corregidos por atenuación por lo que no es posible visualizar formaciones en su interior, al igual que en la región del mediastino donde se genera un artefacto de imagen de valores negativos.

Afortunadamente, el fenómeno es de relativamente sencilla corrección en las imágenes de PET, debido a las características técnicas de la detección de la información proveniente de un proceso de aniquilación positrón-electrón. En ese caso, se considera un evento de información cuando dos fotones inciden en cristales opuestos dentro de la ventana temporal del equipo. La probabilidad de que ambos arriben a los detectores es un proceso independiente, por lo que la probabilidad de que se compute un evento es el producto de ambas probabilidades de interacción:

Probabilidad de que un fotón sea detectado por el detector 1 $= \exp\left[-\int_0^{x_1} \mu(x)dx\right]$

Probabilidad de que un fotón sea detectado por el detector 2 $\exp\left[-\int_0^{x2} \mu(x)dx\right]$

Probabilidad de que ambos sean detectados =

$$= -\exp\left[-\int_{x_1}^{0} \mu(x)dx\right] * (-\exp\left[-\int_0^{x2} \mu(x)dx\right]) = -\exp\left[-\int_{x_1}^{x2} \mu(x)dx\right]$$

{3.3}

Donde μ es el coeficiente lineal de atenuación total que representa la sumatoria de todas las formas de interacción de la radiación con la materia presentes en este proceso.

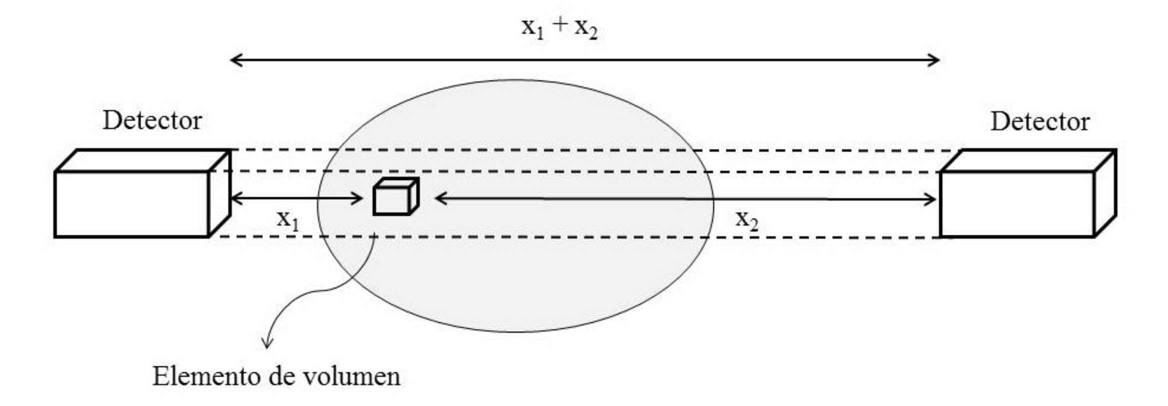


Figura 3.10: *Esquema de los parámetros de distancia que intervienen para el cálculo de la atenuación de la radiación emergente de un elemento de volumen interno a un cuerpo físico, en el proceso de la detección por coincidencia*

La expresión {3.3}, utilizada para el caso particular de un material de un único coeficiente de atenuación lineal y para un haz de fotones monoenergéticos, muestra que el fenómeno de la atenuación en la tecnología de detección de emisores de positrones está ligado con el tamaño del objeto interpuesto entre los dos detectores, independientemente de la posición de la o las fuentes de actividad. Esto es, independientemente de la distribución de actividad en el interior del cuerpo del paciente, la atenuación de la radiación es función del tamaño del cuerpo del paciente.

Si bien puede observarse en la Figura 3.10, lo que interviene en la expresión {3.3} para calcular el coeficiente de atenuación es la distancia entre los detectores, a los efectos prácticos, dado que se considera que los fotones no interactúan con el aire, se puede hablar de tamaño del cuerpo directamente.

La corrección de atenuación puede entonces, ser simplemente aplicada multiplicando cada integral de línea de las LOR con un factor en cada punto que represente la atenuación producida por los tejidos en dicho punto, a fin de recuperar la información perdida por las interacciones locales.

Para ello se suele recurrir a la información provista por la incidencia de radiación de una fuente externa sobre el cuerpo del paciente (proyecciones de transmisión), tomada en el mismo muestreo angular con que se adquiere la información de la emisión de la radiación contenida en el organismo mediante

las proyecciones de emisión. Las proyecciones de transmisión deben ser relacionadas con otro conjunto de datos obtenidos a partir de la misma fuente externa pero sin la presencia del cuerpo del paciente denominadas (*proyecciones del blanco*, (*en inglés*, *blankscan)*. Finalmente se relacionan punto a punto los datos de ambas adquisiciones de transmisión y se genera un *Factor de Corrección de Atenuación* (FCA) para cada LOR, del estudio de emisión correspondiente (Zaidi, 2007).

$$FCA = \frac{Blanco}{Transmisión} = \frac{I_0}{I_0 \exp(-\int_{L(d,\theta)} \mu(x)dx)} = \exp \int_{LOR(d,\theta)} \mu(x)dx)); \qquad \{3.4\}$$

Donde:

I_0: Cuentas sobre la LOR en consideración sin el objeto interpuesto

μ (x): Coeficiente Lineal de Atenuación en el punto x del cuerpo

L: Camino de integración a lo largo del LOR

Como fuente externa de radiación se utilizan tanto isótopos emisores de positrones como rayos X. Es importante tener en cuenta que la información que se busca es el valor del coeficiente de atenuación a lo largo de la LOR para una energía de 511 KeV, por ese motivo es que cuando se utilizan como fuente externa rayos X es necesario efectuar las correcciones necesarias a las diferencias de energía entre la emisión y la transmisión.

Las fuentes de transmisión utilizadas para el caso de corrección con fuentes radioactivas son normalmente las fuentes de emisores de positrones como el $^{68}Ge/^{68}Ga$ ($T_{1/2}$= 68 minutos) y la fuente emisora de radiación gamma ^{137}Cs ($T_{1/2}$= 30 años, 662 KeV). La corrección mediante una fuente emisora de fotones tiene el beneficio de que en poco tiempo se puede adquirir mucha estadística dado que la detección es simple entre el punto de emisión y un detector. Esto tiene como consecuencia imágenes de menor ruido que las obtenidas con emisores de positrones (Tabla 2.3), (Alessio, 2004).

Corrección de atenuación con fuente de rayos X

Para obtener los coeficientes de atenuación mediante la utilización de un haz de rayos X, se opera normalmente en el rango de 30 a 130 KeV (Figura 3.11),

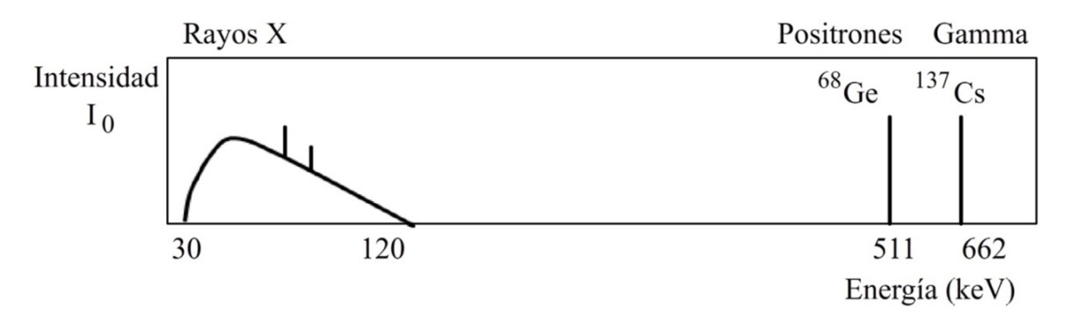


Figura 3.11: *Esquema de las energías utilizadas en PET para la corrección de la atenuación. Puede observarse que en el caso de los radioisótopos la energía es un valor fijo mientras que en el caso de los rayos X se trabaja con un espectro continuo de radiación que corresponde a la radiación de frenado de los electrones al llegar al blanco y de los rayos característicos producto de los saltos electrónicos propios de cada blanco*

Propiedad	^{68}Ge/^{68}Ga	^{137}Cs	Rayos X
Ruido de la imagen	Alto	Bajo	Sin
Tiempo adquisición	12-45’	4-20’	20”
Energía corrección respecto de energía de adquisición	Igual	Igual	Aprox. Por corrección
Contraste de la imagen	Bajo	Bajo	Alto
Contaminación del espectro de transmisión sobre el espectro de emisión	Sí	Sí	No

Tabla 3.2: *Resumen comparado de las principales características de cada una de las fuentes de corrección mencionadas y de las imágenes resultantes luego de la corrección*

Para el caso de rayos X, I_0 expresa el espectro de energía que incide sobre el cuerpo del paciente donde la intensidad registrada luego de atravesarlo está dada por

$$I= \int_{0}^{Emáxima} I(E)dE = \int_{0}^{Emáxima} I_0(E)\exp(-\int_{-\infty}^{+\infty}\mu(t',E)dt')dE \qquad \{3.5\}$$

La expresión {3.5} significa que la transmisión es evaluada a lo largo de un espectro de energías dado que no existe una ventana que restrinja un intervalo determinado como sí sucede en el caso de la corrección con fuente de positrones o de radiación gamma. $E_{máxima}$ representa el voltaje del tubo de rayos X.

El problema es que se presentan variaciones artificiales de I/I_0, dado que el espectro es función de la densidad del camino que atraviesa el haz más que de la densidad del punto del cuerpo. En general a bajas energías y bajos Z, y dado que la interacción dominante en esas condiciones es fotoeléctrica, se producirá una absorción mayoritaria de fotones de baja energía por lo que el espectro aumentará la cantidad relativa de fotones de alta energía, proceso conocido como *endurecimiento del haz,* en particular para energías<200 KeV. A energías mayores, la interacción predominante es la interacción Compton por lo que si bien se modifican las distribuciones, la estadística continua presente.

Para resolver este problema las imágenes radiológicas se re escalan según una transformación lineal de los coeficientes de atenuación expresada como Unidades Hounsfield. En esta escala se define como 0 la densidad del agua destilada y -1000 la densidad del aire {3.6}.

$$Número_{CT}\,(HU) = 1000 * \frac{\mu_x - \mu_{agua}}{\mu_{agua}} \qquad \{3.6\}$$

Esta es una diferencia con los coeficientes de atenuación de la imagen de PET que dado los 511 KeV los coeficientes de atenuación son fundamentalmente de origen Compton por lo que no tienen grandes variaciones mientras que en la imagen radiológica los coeficientes de atenuación están formados por el aporte de los coeficientes de la interacción fotoeléctrica y Compton.

CAPÍTULO 4

RECONSTRUCCIÓN DEL CORTE TRANSVERSAL Y CUANTIFICACIÓN

El desarrollo de computadoras veloces y de capacidad de almacenamiento de gran cantidad de datos permitió evidenciar cómo los algoritmos matemáticos de tratamiento de datos pueden influenciar favorablemente en la calidad de las imágenes resultantes y en la exactitud de sus cuantificaciones por la implementación de nuevos algoritmos de reconstrucción.

Los algoritmos de reconstrucción tomográfica dependen de si la imagen es considerada un resultado determinístico o estocástico. Si se sume que el valor de cada píxel es un dato determinístico no tiene cabida la consideración del error estadístico asociado a dicho resultado. Con esa suposición el problema de obtener el corte transversal es sencillo y con una solución matemática directa que deviene de un modelo idealizado.

En realidad, la situación es muy distinta. El valor de cada píxel está afectado en primer término por varios procesos estadísticos, la desintegración radioactiva, el fenómeno de la atenuación, la radiación dispersa y los eventos random en el caso específico del PET y el proceso de detección. O sea que la solución exacta del problema propuesta de un tratamiento determinístico deja de lado una característica estadística con un error asociado en cada lectura de magnitud importante. En consecuencia se han desarrollado otras técnicas que consideran la existencia de dicho error, las cuales tratan de minimizarlo mediante un proceso iterativo de acercamiento a una solución adecuada.

En atención a su importancia en el desarrollo histórico de estos métodos y según la difusión actual en los equipos de utilidad clínica, nos referiremos a la Retroproyección Filtrada como ejemplo de método analítico y a OSEM (*del inglés, OrderedSubset Expectation Maximization*) como ejemplo de método estadístico iterativo.

Retroproyección Filtrada

La obtención del corte transversal por el método analítico de la Retroproyección Filtrada o FBP (*del inglés, Filter Back Projection*) fue utilizada por primera vez por L. A. Shepp and B. F. Loganen el año 1974 (Nutt, 2012). Si bien fue y es de gran utilidad para resolver el problema de la obtención de los cortes tomográficos en los sistemas de imágenes, en la modalidad PET de los equipos de última generación no sería el más utilizado debido a la inaceptable amplificación del ruido y a que la expansión de la computación permitió la incorporación de otros métodos más eficaces en las aplicaciones clínicas. Sin embargo, fue el método que sentó las bases de pensar el problema de manera global mediante un conjunto de proyecciones lineales de la imagen, por lo que sigue siendo un dato de referencia en el tema.

Su principio básico se funda en aplicar la Transformada de Fourier a las proyecciones angulares, aplicar el filtro rampa en el dominio de frecuencias espaciales, distribuir uniformemente los datos filtrados sobre la matriz de reconstrucción y luego antitransformar para así obtener el corte transaxial. El problema está en que el filtro rampa mientras elimina el artefacto estrella producido por la retroproyección amplifica el ruido que ya de por sí es muy importante en las imágenes de PET, debido a la baja estadística. Para compensar este efecto se aplica también un filtro pasabajo que está destinado a eliminar las altas frecuencias más allá de cierto límite.

El método parte de considerar la distribución del radioisótopo como una función F(x, y, z). Para un dado corte, se supone que una única medida está dada por:

$$g_\theta(d) = \int_{L(d,\theta)} F(x,y,z)\,dxdydz \qquad \{4.1\}$$

Donde L*(d,)* es la LOR correspondiente.

Para un corte tomográfico dado, en un sistema de coordenadas rotadas un ángulo *θ*, $g_\theta(d)$ toma la forma:

$$g_\theta(x_\theta) = \int_{-\infty}^{+\infty} F(x_\theta, y_\theta) dy_\theta, \text{con } \theta \in (0,\pi) \;\; y \;\; x_\theta \; e \; y_\theta \in \Re \quad \{4.2\}$$

Donde x_θ es la distancia de la LOR correspondiente al centro de coordenadas rotadas. La función $g_\theta(x_\theta)$ recibe el nombre de proyección.

La Transformada de Fourier (TF) de cada proyección está dada por:

$$\begin{aligned} g_\theta(u_\theta) &= \int_{-\infty}^{+\infty} g_\theta(x_\theta)\, e^{-j2\pi u_\theta x_\theta} dx_\theta \\ &= \int_{-\infty}^{+\infty}\left[\int_{-\infty}^{+\infty} F(x_\theta, y_\theta)\, dy_\theta\right] e^{-2\pi u_\theta x_\theta} dx_\theta \qquad \{4.3\} \\ &= \int_{-\infty}^{+\infty}\int_{-\infty}^{+\infty} F(x_\theta, y_\theta)\; e^{-2\pi(u_\theta x_\theta + v_\theta)} dx_\theta dy_\theta \big| v_\theta \\ &= \Lambda\,(u_\theta, v_\theta)\big| v_\theta = 0 \end{aligned}$$

Este resultado es conocido como el *Teorema del Corte de Fourier* y tiene consecuencias directas sobre la implementación del método de reconstrucción:

1. La TF de una proyección (1D) es una muestra de la TF (2D) de la imagen.
2. Esas muestras se encuentran a lo largo de una línea en el mismo ángulo en el dominio de frecuencia al igual que la proyección en el dominio espacial.

La expresión 7 puede ser utilizada para reconstruir la imagen de manera simple efectuando la TF en coordenadas polares y tomando su transformada inversa (TF^{-1}), obteniendo la expresión para el campo discreto:

$$F(r,\vartheta) = \frac{\pi}{N} \sum_{i=0}^{i=N_\theta - 1} TF_i(|r|(r\cos(\vartheta - \theta_i)) \qquad \{4.4\}$$

La expresión anterior muestra que el valor de la imagen en un punto $(r\cos\vartheta, ysen\vartheta)$ puede ser encontrado filtrando en primer término las

proyecciones con un filtro rampa y luego sumando los valores filtrados en la coordenada $x_{\theta_i} = r\cos(\theta_i - \vartheta)$ sobre todas las *i* proyecciones adquiridas.

Métodos Estadísticos Iterativos

En los últimos años se han desarrollado algoritmos de reconstrucción que dan una importancia central al carácter estadístico de la formación de la imagen introduciendo la estructura del ruido en sus observaciones y características del equipo de adquisición de los datos. Estos algoritmos permiten entonces considerar, que los datos son producidos por una fuente que sigue una distribución de Poisson, y por procesos igualmente estadísticos como atenuación, radiación dispersa, geometría de los cristales, coeficientes de normalización, etc. Tienen el inconveniente de que son muy costosos en término de tiempo y espacio de computación y, dado que pueden expresar múltiples factores que determinan la calidad de las imágenes, devienen en modelos multivariables lo que se traduce a su vez, en gran complejidad de implementación. Sin embargo, el desarrollo de computadoras de gran velocidad y capacidad de procesamiento de datos ha permitido la implementación de estos métodos a nivel clínico.

Los modelos iterativos parten de cinco modelos básicos.

Modelo de imagen inicial: El proceso de iteración parte de una suposición inicial de imagen. En las aplicaciones clínicas este modelo suele ser determinístico asignado a cada píxel un mismo valor. Suposición de imagen inicial homogénea. En aplicaciones más minuciosas el modelo de imagen inicial puede ser también estadístico.

Modelo del equipo de adquisición: Caracteriza la probabilidad de que un elemento de volumen determinado del objeto sea detectado en cada una de las proyecciones. Intervienen en dicha probabilidad la sensibilidad y geometría de los detectores, la resolución espacial y otros parámetros técnicos del equipo.

Modelo de los datos: Describe la relación entre el valor leído y el valor esperado para cada píxel de la imagen. En el caso del PET se aplica el modelo de Poisson aunque afectado por otras variables como la radiación dispersa, los eventos random, y la atenuación por lo que la distribución termina siendo otra. Entre las distribuciones de probabilidad que ajustan mejor a la resultante se encuentra la distribución gaussiana la que es muy utilizada por su facilidad de implementación en la computadora.

Modelo de "mejor imagen": El modelo más común es el modelo de estimación de máxima verosimilitud, conocido también como ML (del *inglés, maximumlikelihood*).

Modelo de algoritmo de optimización: El más común es el modelo de *máxima expectación*, EM (*del inglés, expectatión-maximization*).

Algoritmo OSEM

El algoritmo OSEM deviene del algoritmo ML-EM en el que cada iteración consiste en dos pasos: el *Paso de Expectación* (PE) y el *Paso de Maximización* (PM). En el primero de ellos se estiman los datos faltantes. En el PM la función de similitud es maximizada bajo la suposición de que los datos desconocidos se conocen, partiendo de una distribución inicial homogénea del corte transversal. La estimación de los datos del PE es utilizada en lugar del dato faltante. La convergencia se garantiza porque se produce un aumento de verosimilitud en cada iteración. En el caso de la obtención del corte transversal a partir de las proyecciones se parte de la suposición de una distribución homogénea.

Este método ML-EM, tiene una versión que acelera la convergencia de la solución, conocido como *OSEM*, que ha posibilitado la incorporación de algoritmos estadísticos en la reconstrucción de imágenes tanto de SPECT

como de PET, en tiempos compatibles con la implementación clínica de los métodos estadísticos iterativos.

El algoritmo OSEM trabaja sobre la misma idea que ML-EM aunque agrupa proyecciones en una secuencia ordenada y equidistante entre sus elementos. La cantidad de subgrupos formados determina el *nivel* del algoritmo. En la primera iteración el algoritmo utiliza el primer subgrupo, en la segunda el segundo y así sucesivamente. En ese sentido es que el número de iteraciones no puede ser menor que el número de subgrupos porque de lo contrario quedarían proyecciones sin intervenir en la reconstrucción.

El método OSEM es una modificación del método ML-EM orientado a disminuir el tiempo de procesamiento aunque tiene como contrapartida mucha tendencia a aumentar rápidamente el ruido. Una forma de restringir este efecto es no definir subgrupos demasiado pequeños. En general se recomienda que el número de proyecciones en cada subgrupo sea ≥ 4.

A pesar de sus limitaciones, este algoritmo es sensiblemente superior a la RPF dado que reduce el artefacto estrella hasta casi hacerlo desaparecer en imágenes clínicas, mejora la relación señal/ruido en regiones de baja densidad de cuentas (mejora la detectabilidad de lesiones pequeñas no demasiado activas). Otra diferencia es que mientras en el algoritmo de RPF las correcciones tales como atenuación, radiación dispersa y eficiencia de los detectores, deben ser efectuadas previamente a la reconstrucción dada la estructura de la integración del rayo suma, en la reconstrucción OSEM, dichas correcciones pueden ser introducidas en la matriz del sistema.

Matriz del Sistema

Los métodos de reconstrucción estadísticos requieren de la formulación de una matriz $A\{a_{ji}\}$ denominada *Matriz del Sistema* (MS); que representa la

probabilidad de que un evento emitido desde un determinado elemento volumétrico de la fuente (voxel i) sea registrado por una unidad de detección j, en un bin del sinograma. La MS relaciona el espacio de las proyecciones con el espacio de la imagen

A*I=p, donde I representa la imagen y p contiene los datos de las proyecciones.

La MS puede ser calculada mediante la adquisición de una fuente puntual o por técnicas de simulación numérica o analíticamente, pero en cualquier caso debe ser calculada y almacenada previamente a la aplicación del algoritmo OSEM a los estudios adquiridos.

La determinación de la MS por técnicas analíticas, puede ser aproximada calculando la longitud de las LOR que conectan cada par de detectores con cada voxel aunque su calidad mejora incorporando el área de los cristales detectores.

La MS es una matriz de gran tamaño donde la mayoría de sus elementos son nulos. Esto es debido a que solamente aquellos correspondientes a la intersección de dos detectores tendrán probabilidad de almacenar información proveniente de un voxel determinado. Aunque esto es así para el caso de que no se considere la radiación dispersa, en cuyo caso el número de elementos no nulos aumentará significativamente aumentando en igual medida el tiempo de procesamiento De ahí la importancia de aplicar técnicas de corrección de eventos de radiación dispersa para poder desechar tal colaboración en la MS.
Como un ejemplo de sus dimensiones, en el caso de un PET de alta resolución y para la adquisición 3D, tanto el número total de voxels como las LOR posibles tienen un número del orden del millón, por lo que los elementos de MS alcanzan el orden del trillón de elementos. (Oruño, 2010).

Cuantificación

El objetivo central de la cuantificación de una imagen de medicina nuclear es la obtención de información de la intensidad y eventualmente el tamaño, de un proceso fisiológico o metabólico en una región considerada de interés diagnóstico.

La información sobre la intensidad puede ser autorreferencial y dar un valor de captación de fármaco/volumen de tejido, surgir de la comparación estadística con imágenes análogas obtenidas de pacientes considerados normales o ser fruto de comparaciones interpaciente a lo largo del tiempo.

Las diferentes técnicas, o métodos de cuantificación se los suele clasificar según se indica en la Tabla 4.1.

Métodos	Requerimientos	
Semicuantitativos	Estandarización de procesos	SUV
Cuantitativos	Análisis complejo de datos Estudios dinámicos	Estudios cinéticos
Estadísticos	Comparaciones inter e intra paciente	Mapas paramétricos

Tabla 4.1 *Métodos de cuantificación de imágenes*

Método Semicuantitativo - SUV

El SUV (del inglés, *Standarized Uptake Value*) es una medida semicuantitativa, obtenida a partir de la imagen de concentración del radiofármaco normalizada a la actividad inyectada y al peso del paciente. Es un indicador de peso pasa

caracterizar malignidad o benignidad en tumores y para efectuar el seguimiento a la respuesta terapéutica en el primer caso. El SUV es un estimador estático que no describe la dinámica del proceso. En el caso de la captación de FDG su valor en cada caso específico hace referencia a la captación del radiofármaco en el momento de adquirir la imagen y no del *rate* del mismo.

Su valor se obtiene a partir de la siguiente expresión:

$$SUV = \frac{Cuentas(ROI\ en\ la\ lesión)\ x\ Factor\ de\ Normalización\ (KBq/cuentas)}{Actividadad\ inyectada\ /\ Kg\ de\ peso\ x\ Peso\ del\ Paciente}$$

El *Factor de Normalización* (FN) expresa la eficiencia de respuesta a la radiación incidente, del equipo PET//CT con el que se haya efectuado la adquisición de la imagen

Para el caso de una distribución uniforme de actividad el SUV es igual a la unidad. En el caso de comparar una lesión con su entorno el SUV=1 implica benignidad (regiones de captación semejante) mientras que a medida que se aparta de dicho valor la diferenciación es indicador de patología.

El SUV es un índice de captación, que no reemplaza otras interpretaciones de la imagen pero es muy útil para complementar el diagnóstico (Thie, 2004).

Existen dos formas básicas de calcular el SUV en una región de la imagen, normalmente el área ocupada por un posible tumor. A partir del máximo número de cuentas/píxel en dicha región ($SUV_{máx}$) o a partir del promedio de cuentas/píxel en la misma (SUV_{prom}).

Normalmente se determina la ROI según dos métodos básicos, según una forma geométrica que suele ser un rectángulo o forma geométrica definida contenida en la posible lesión, o con bordes irregulares tratando de seguir los límites que se observan de la misma. Para este segundo caso se trabaja con una determinación manual de los bordes por parte del operador o mediante el método del umbral incluido en el software del equipo.

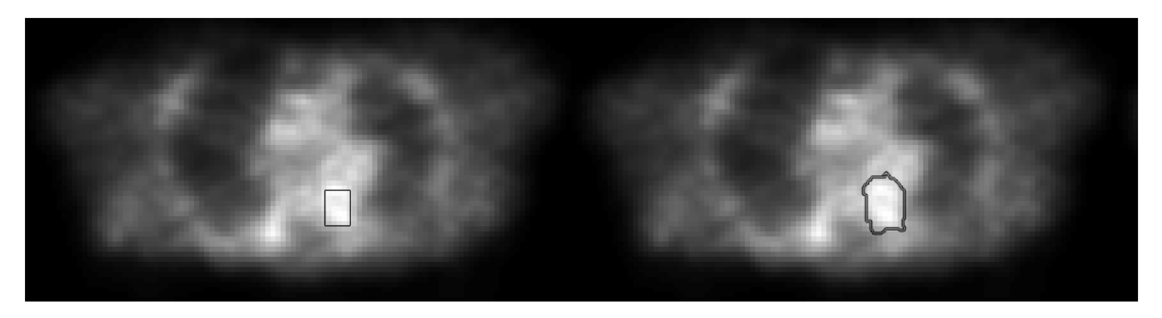


Figura 4.1 *Formas de delimitación del ROI para la determinación del SUV. A) ROI rectangular dibujado por el equipo en base a la posición y definición de la longitud de sus lados fijados por el operador. B) Determinación del ROI según el método del umbral en el que el operador dibuja una región conteniendo la lesión y el programa calcula el valor máximo de intensidad dentro del mismo y según un porcentaje también fijado por el operador dibuja los límites de una región donde los pixeles de su interior tienen al menos la cantidad de cuentas fijadas*

El SUV_{prom} es menos dependiente del ruido de la imagen debido a que incluye en su cálculo múltiples voxeles, pero es muy dependiente de la definición de los límites de la región a cuantificar. El $SUV_{máx}$ es independiente de la determinación de los bordes de la región por lo que es menos operador dependiente pero es más sensible al ruido de la imagen, aun así es el considerado más confiable (Boellaard, 2004). De todas formas es recomendable utilizar preferentemente comparaciones intra institucionales. En caso de abordaje comparaciones inter institucionales deben cuidarse la comparación de todas las etapas del proceso desde la recepción del paciente, pasando por las condiciones de adquisición y procesamiento del estudio.
Su influencia en el diagnóstico médico es en alguna medida restringida debido a cierto grado de superposición de resultados entre lesiones benignas y lesiones malignas. En los últimos tiempos ha vuelto a adquirir relevancia como dato fehaciente de la respuesta terapéutica al tratamiento con radioterapia, fundamentalmente verificando su valor a medida que se desarrolla el tratamiento.
El valor del SUV depende de múltiples factores que incluyen desde las determinaciones antropomórficas del paciente hasta los métodos de reconstrucción de la imagen pasando por la determinación de factores de

calibración del equipo y del activímetro con el que se mide la actividad administrada.

Dado que el objetivo central es la determinación de actividad en el tumor es importante respetar la actividad/kilo peso del paciente. Ante tumores de iguales características, si la actividad/kilo administrada en pacientes de diferente peso es la misma, siendo la calidad del tumor también la misma, se obtendrá idéntico SUV en ambos casos debido a que el porcentaje de captación será el mismo en ambos pacientes.

Sin embargo, el peso del paciente en particular en casos de tratamientos oncológicos suele variar mucho y esto repercute en la calidad en la determinación del SUV. En su reemplazo se suele trabajar con un SUV calculado a partir de la grasa magra corporal total ($SUV_{grasa\ magra}$) o referenciado a la superficie corporal ($SUV_{superf\ \ corporal}$) que son menos sensibles a los cambios morfológicos del paciente. El primero de ellos es de muy difícil implementación por las dificultades en la determinación de la grasa magra total. En el caso de los estudios de ^{18}FDG el paciente con mayor cantidad de grasa corporal tendrá tendencia a generar imágenes con un SUV sobredimensionado debido a que el radiofármaco no se fija en la grasa si no que en los músculos. Imágenes de ^{18}FDG de pacientes con alto contenido de glucosa en sangre tendrán tendencia a una subestimación del SUV debido la competencia entre el ^{18}FDG y la glucosa. Existen protocolos especialmente diseñados para estos casos al igual que límites precisos para determinar el tipo de protocolo a utilizar.

Es muy importante que los estudios de seguimiento de un paciente sean efectuados siempre en un mismo equipo y aún en ese caso es fundamental respetar los mismos protocolos de adquisición de las imágenes en lo que están incluidos los tiempos entre administración del radiofármaco y adquisición de las imágenes como un elemento de mucha influencia en la determinación del SUV. Existen múltiples publicaciones alertando sobre la imposibilidad de comprar resultados provenientes de quipos y protocolos diferentes debido a que el cálculo del SUV incluye un factor en función de sus propias calibraciones en las que están presente los algoritmos de corrección de radiación dispersa y

atenuación, corrección del movimiento respiratorio, la resolución espacial del sistema que en las estructuras pequeñas determina la importancia del EVP, y algoritmos de reconstrucción y filtros utilizados, entregando la información de cuentas convertidas en unidades de radioactividad.

Para garantizar que el SUV sea efectivamente un valor de referencia es imprescindible seguir algunas líneas de trabajo relativas a la estandarización de protocolos que pueden resumirse en:

- Constancia en los tiempos transcurridos entre la administración de radiofármaco y el inicio de la adquisición del estudio.
- Aplicación sistemática de métodos de corrección de atenuación, corrección de radiación dispersa, eventos Random, normalización, calibración y decaimiento, estables y de calidad.
- Constancia en el filtrado de las imágenes (operaciones matemáticas orientadas a disminuir el ruido de las imágenes).

La Figura 4.2 muestra esquemáticamente los pasos a seguir para la obtención del SUV en un estudio de PET/CT. A partir de la obtención de las imágenes de emisión y transmisión, se aplican las corrección a los factores físicos de los datos y, a partir de introducir el factor de calibración previamente calculado con la adquisición de un fantoma se puede obtener la cuantificación absoluta de la imagen. Para la determinación del SUV es necesario contar con los datos de actividad administrada y peso del paciente. El protocolo requiere también de indicar la hora de administración del radiofármaco el que será relacionado por el equipo con su propio tiempo.

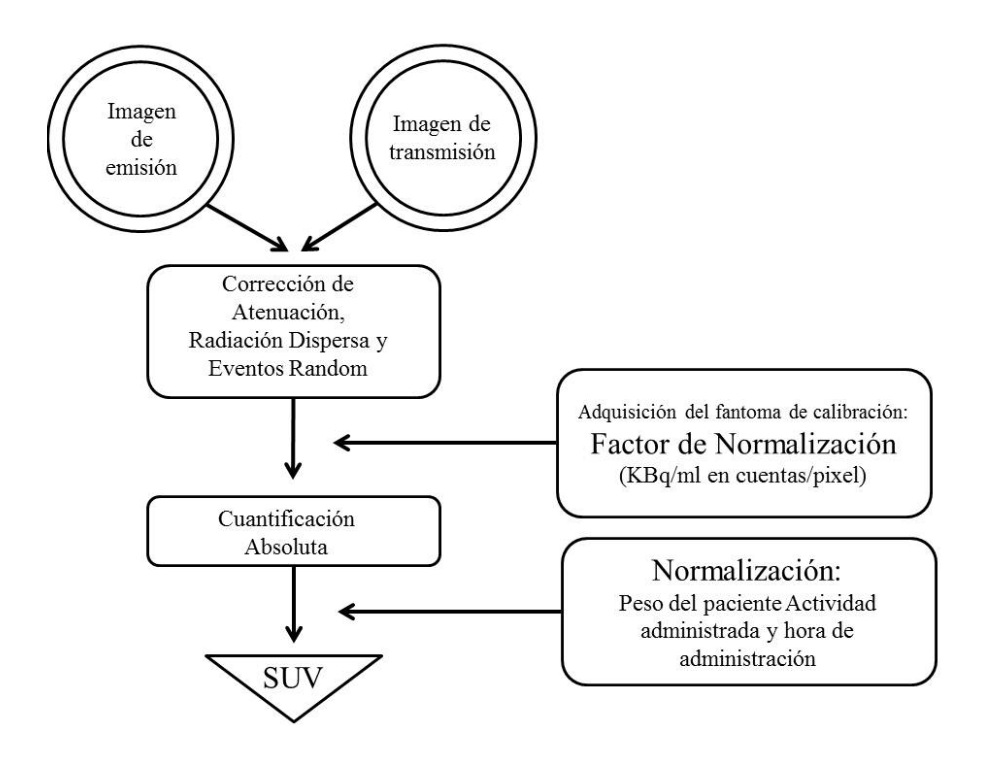


Figura 4.2 Esquema de la secuencia necesaria a seguir para la obtención del SUV en un estudio

Métodos Estadísticos. Mapas paramétricos

A medida que se fue comprendiendo la importancia de los estudios de perfusión cerebral mediante técnicas de PET en la caracterización de patologías de origen neurológico, la medicina nuclear debió de acudir a múltiples técnicas capaces de establecer estándares de normalidad y patología de carácter cuantitativo con el objetivo de profundizar la eficacia de sus métodos.

Ante las dificultades de la cuantificación absoluta, comenzó a estudiarse una alternativa enfocando el contenido de información de una imagen desde una perspectiva estadística, partiendo de una hipótesis determinada.

En función de ello se desarrollaron los mapas estadísticos paramétricos SPM, (*del inglés, Statistical Parametric Mapping*), de libre acceso en internet (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm), que constituyen actualmente una herramienta

poderosa para encarar el estudio de la perfusión cerebral tanto con técnicas de SPECT, como PET o incluso de imágenes de resonancia magnética funcional.
El SPM efectúa el testeo de una hipótesis (normalmente nula) para cada voxel de la imagen y muestra los resultados como un mapa de valores (t de Student o su equivalente *z score*) que representan la probabilidad "p" de aceptar o rechazar *a priori* dicha hipótesis, basado en un modelo lineal general de los datos. Se suele utilizar comúnmente un margen de error de 1 falso positivo cada 20 estudios (p=0.05).

Su aplicación en cada estudio determinado requiere inicialmente del cumplimiento de tres etapas:

1. Normalización espacial, mediante una serie de transformaciones elásticas, para poder efectuar la comparación de un estudio con un conjunto de estudios de diferentes pacientes en un único espacio estereotáxico. Para poder establecer una correspondencia de calidad es necesario que todas las imágenes describan un cerebro de iguales dimensiones.
2. Re escalamiento de intensidades similar al conjunto de estudios de referencia, bajo la suposición de que el nivel medio de intensidad de todos ellos sea igual.
3. Filtrado para minimizar las variaciones entre pixeles vecinos.

Existen programas que presentan interfaces más amigables con el usuario, en particular, si las cuantificaciones han de ser llevadas a cabo por técnicos experimentados y formados, que operan sobre la base de las mismas consideraciones que el SPM. En particular es muy utilizado el programa PMOD que incluye modelos de cuantificaciones varias entre las cuales se encuentra la cuantificación de perfusión cerebral para imágenes de PET y SPECT

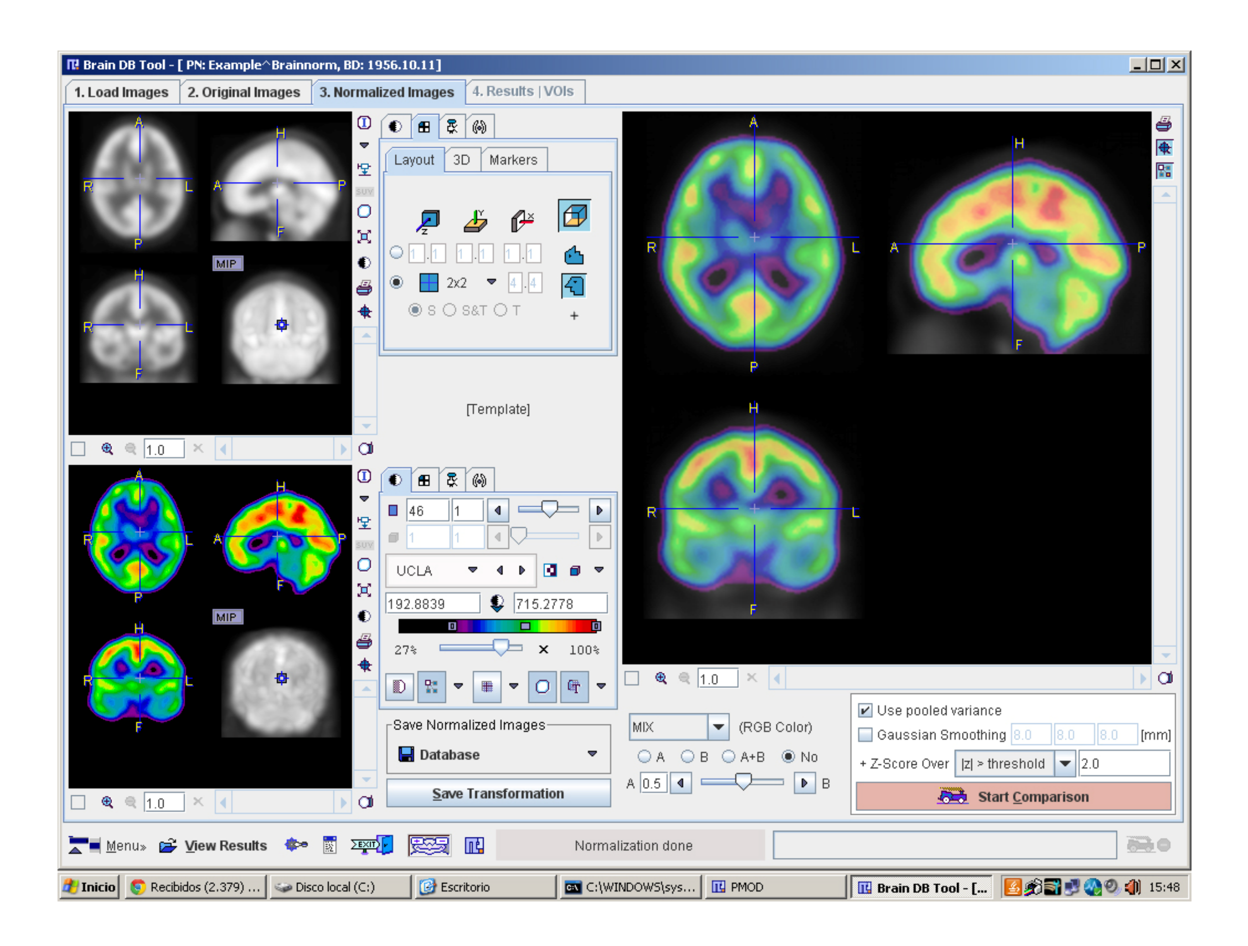


Figura 4.3. *Imagen de la preparación de un estudio para la aplicación de un mapa estadístico paramétrico según el programa PMOD. Consta de tres bloques. Arriba a la izquierda figuran tres cortes de un estudio de la base de datos de pacientes normales. Abajo a la izquierda, tres cortes homólogos del estudio a analizar. A la derecha pueden observarse ambos estudios superpuestos para cada corte luego de la normalización espacial y el re escalamiento de intensidades*

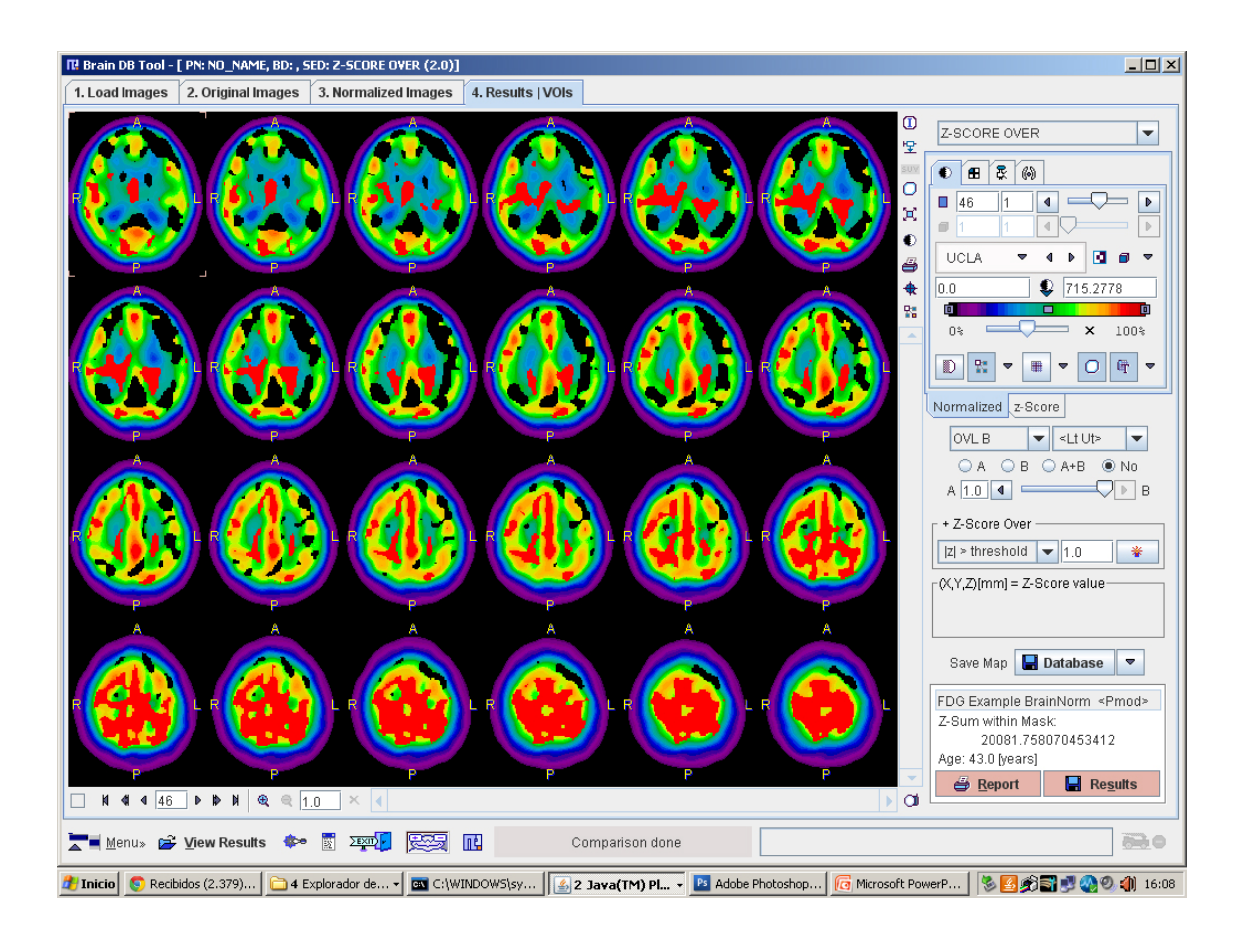


Figura 4.4. *Mismo estudio de la figura anterior. Mapa de Z-score en relación a la base de datos incorporada al programa PMOD*

CAPÍTULO 5

PET/CT

Introducción

La riqueza del diagnóstico por imágenes de última generación radica en la posibilidad de integrar información proveniente de distintas modalidades. Un caso muy especial lo constituye la asociación de imágenes prevalentemente fisiológicas o metabólicas (medicina nuclear) con otras de carácter estructural (Tomografía Computada – CT -, o Resonancia Magnética – RM-).

La velocidad a que han aparecido diferentes modelos de este tipo de integraciones se relaciona con el tiempo necesario que requirió la industria en implementar dichas ideas.

La que más difusión ha tenido hasta el momento por la importancia de sus aportes y por la relativamente sencilla dificultad para desarrollarla fueron los equipos PET/CT. Se siguen en orden de aparición en el mercado los sistemas SPECT/CT y en avanzados procesos de desarrollo los PET/RM que, dadas las características de cada una de éstas modalidades básicas es probable que en algún momento se constituya en el parámetro de referencia de las imágenes médicas.

La primer fusión que se llevó a cabo fue entre un tomógrafo y un SPECT (Seo, 2008). Fueron Hasegawa y sus colaboradores quienes desarrollaron este primer sistema de adquisición simultánea de imágenes de dos modalidades. Inconvenientes de orden técnico, que en ese momento no podían ser resueltas sin perder calidad en las imágenes, hicieron desistir al grupo de continuar con esta línea de desarrollo (Townsend, 2002).

En estos últimos años, la fusión de SPECT/CT ha demostrado un renovado interés debido a la sencillez que significa operar con isótopos emisores de fotones y ha encontrado un nicho muy especial para el estudio en animales para la investigación básica y farmacológica. (Franc, 2008).

Si bien se habla de adquisición simultánea, no es estrictamente así, en primer término se adquiere la imagen de tomografía y luego la correspondiente al PET. La adquisición simultánea sería imposible con la tecnología actual debido a que los rayos X serían captados por los cristales detectores del PET produciendo una distorsión inadmisible en la imagen de medicina nuclear. Además, no tendría lógica proponerse la simultaneidad rigurosa debido a que los tiempos de adquisición ambos estudios varía fuertemente.

Los equipos PET/CT están formados por PET de alta calidad y tomógrafos multicorte que tienden cada vez más a permitir obtener la mayor cantidad de cortes (Figura 5.1).

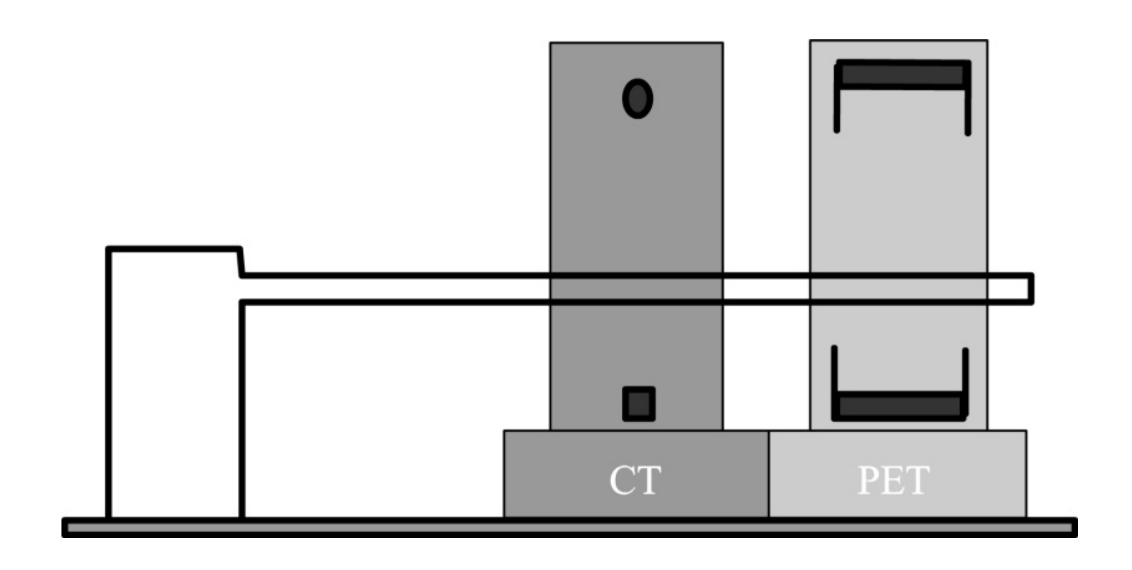


Figura 5.1: *Esquema de un PET/CT. El primero de ellos corresponde al tomógrafo y el segundo al PET. El eje que los une es la camilla que se desplaza desde uno de los equipos al segundo. De esta forma, el paciente primero se efectúa el estudio de tomografía y luego el de PET*

La adquisición casi simultánea y sin que el paciente deba moverse de una posición tiene varias ventajas: imágenes adquiridas en las mismas condiciones fisiológicas, misma posición del cuerpo del paciente respecto del campo de

adquisición al no tener que desplazarse de camilla, aumento de exactitud en el registro de las imágenes, no es necesario ningún paso de alineación de las mismas.

Registro y Fusión

Los términos registro y función no son exactamente equivalentes. El registro hace referencia a la etapa en la cual se establece la correspondencia espacial entre las imágenes adquiridas por ambas modalidades de manera secuencial sin movimiento del paciente relativo a la camilla del gantry (alineación y generación de un sistema común de coordenadas) La fusión, paso posterior, hace referencia a la visualización en una única imagen en la computadora (Hutton, 2002).

El registro se efectúa mediante una transformación lineal que establece, para cada punto de una de las imágenes, su homólogo en la otra imagen.En esta etapa se corrigen diferencias en la geometría de adquisición y posicionamiento del paciente.

La transformación es una operación matemática que se establece entre las dos matrices de las imágenes. Ellas son diferentes según se trate de estructuras rígidas que no cambian de forma y tamaño entre una y otra modalidad, como es el caso de cerebro, o tórax. La situación más dificultosa para el registro la constituyen los estudios de órganos blandos como por ejemplo, sistema digestivo.

El algoritmo más completo está basado en técnicas de teoría de la información que incluyen los conceptos de entropía conjunta e información mutua utilizando histogramas acumulativos conjuntos (Maes, 2003).

La calidad de un algoritmo de registro se define con dos parámetros: exactitud y precisión. La exactitud hace referencia a la calidad en la determinación del carácter homólogo de los voxels de ambas imágenes. Precisión es la característica que hace referencia a la reproducibilidad de los resultados.

El registro de las imágenes tiene limitaciones importantes. Una de ellas está relacionada con los movimientos del cuerpo del paciente debido a la respiración.

Corrección de atenuación en PET/CT

Con el desarrollo de los sistemas PET/CT, comenzó a utilizarse el tomógrafo como instrumento para producir el estudio de transmisión que corregirá el estudio de emisión del PET (La Croix, 1994).
O sea que, junto con el beneficio de poder ubicar geográficamente los resultados del estudio de PET, el tomógrafo permite corregir el fenómeno de la atenuación con una fuente de alto flujo de fotones que garantiza calidad de los resultados y disminuye en una importante medida los tiempos de adquisición (Kinahan, 2003).
Para la utilización de la imagen tomográfica de Rayos X para corregir el efecto de atenuación presente en la imagen de PET es necesario efectuar una corrección debido a que la energía de la radiación X es del orden de los 70 KeV mientras que la utilizada para la imagen de PET es de 511 KeV. Para ello se aplica una función bilineal que relaciona las Unidades Hounsfield del tomógrafo con los coeficientes de absorción lineal para el PET (IAEA, 2008).
Los coeficientes se aplican sobre la imagen segmentada. Este proceso hace referencia a la división de la imagen en áreas correspondientes a hueso o no-hueso, y la posterior aplicación de factores de corrección según distintas energías.

Protocolo básico de adquisición de un estudio estático con PET/CT

El paciente se posiciona sobre la camilla normalmente con la cabeza orientada hacia el interior del equipo. El estudio comienza con una adquisición con rayos X denominado *topograma* que se adquiere mientras la camilla avanza de

manera continua. El objetivo del mismo es determinar el eje axial del estudio y es efectuado como una radiografía común que bien puede ser en visión antero posterior o lateral del paciente.
Posteriormente la camilla se posiciona en la región del tomógrafo ubicándose en el punto de inicio de la adquisición. Si el estudio tomográfico será adquirido con contraste, se condiciona el inicio de la adquisición para dar tiempo al técnico a administrar el material. Posteriormente comienza la adquisición del estudio tomográfico con los parámetros correspondientes para la obtención de una imagen con calidad diagnóstica cuya adquisición dura entre 15 y 20 segundos. Una vez terminada la adquisición, la camilla continuará desplazándose hacia el PET. La adquisición del estudio de emisión durará entre 20 y 30 minutos dependiendo del modelo del equipo.
Normalmente mientras se efectúa el estudio de emisión, paralelamente el equipo efectúa la reconstrucción tomográfica del estudio del CT y la segmentación de las imágenes para poder iniciar inmediatamente la corrección de atenuación del estudio de emisión.

En relación a la adquisición de la imagen de transmisión en el PET/CT, en realidad su razón de ser primaria es la asignación de información estructural de alta calidad a la imagen de emisión. El fenómeno de la atenuación, como se dijo anteriormente, puede ser corregido tanto con una fuente externa de rayos X o con un emisor de positrones. En el caso del PET/CT se utiliza generalmente la fuente de rayos X para obtener la tomografía necesaria para estimar los coeficientes de atenuación. Para ello tampoco se precisaría una tomografía de “alta dosis”. En realidad esta última en general es requerida por el médico que efectuará el diagnóstico que necesita también de una tomografía de alta calidad.
Estas posibles variaciones del protocolo de adquisición producen una alta variación en la dosis total que recibirá el paciente puesto que la dosis que aporta el estudio de emisión es mas o menos constante en todos los casos.

Control de Calidad del PECT/CT

La consolidación del método de PET/CT en el ámbito de los métodos de diagnóstico por imágenes de última generación se debe a que es una combinación sinérgica de ambas modalidades individuales. Sus virtudes se pueden resumir básicamente en: detectabilidad temprana de lesiones, capacidad para cuantificar procesos y para evaluar respuesta terapéutica tanto en la clínica como en pruebas en etapa preclínica. Estas potencialidades han configurado a la técnica en calidad de herramienta fundamental con lo que se han incrementado los requerimientos de solidez estadística para validación de sus conclusiones en ensayos clínicos diversos. Esta restricción es muy fuerte porque no atañe ya a un único paciente sino que conlleva a conclusiones de carácter general por lo que las diferencias estadísticamente significativas, en el caso de existir, deben surgir de una muestra de tamaño suficiente. Dado que el mismo suele ser muy grande, una opción es que los proyectos duren mucho tiempo o que la duración de los mismos pueda acortarse aumentando el tamaño de la población incluyendo estudios de distintos centros de imágenes (estudios inter céntricos). Bajo estas circunstancias, es importante no sólo que cada equipo esté sometido al Programa de Control de calidad del equipamiento del servicio para cuidar rigurosamente la evolución de sus parámetros característicos si no que éstos evaluados bajo estándares comunes y que los mismos garanticen reproducibilidad de sus mediciones a lo largo del tiempo. Existe abundante bibliografía al respecto aunque es aconsejable atenerse a dos referencias básicas: Las normas NEMA (del inglés, *National Electrical Manufacturers Association*) y el protocolo del Programa de Control de Calidad del equipamiento provisto por el fabricante.

Las normas NEMA definen una serie de simples protocolos de adquisición y procesamiento de fantomas específicos cuyas imágenes y mediciones resultantes pueden ser analizadas e interpretadas sencillamente. Básicamente es una herramienta de comparación de instrumentos, en particular en éste caso de instrumentos de adquisición de imágenes.

CAPÍTULO 6

ACERCA DE LA GLUCOSA Y LA ^{18}FDG

Las aplicaciones clínicas del PET, no se limitan al empleo de la Flúor Deoxi Glucosa marcada con ^{18}F. Pero este radiofármaco es por lejos el más utilizado en nuestro medio. Conocerlo en profundidad, es indispensable para abordar las aplicaciones del PET. Utilizando como ejemplo los estudios PET con ^{18}FDG, podremos aproximarnos a la temática de todas las aplicaciones clínicas del PET. (Delbeke, 2006)

Las características del ^{18}F son realmente valorables para la práctica clínica. Su período de semi desintegración (110 min.) mas largo que el de otros emisores de positrones de utilidad clínica en DXI, hace factible su empleo en sitios relativamente distantes del ciclotrón donde se produce. La baja energía del positrón (0,64 MeV), implica menor dosis de radiación para el paciente y permite imágenes de alta resolución. A su potencial se agrega la capacidad para marcar la glucosa, (mas precisamente la Desoxiglucosa) constituyendo el radiofármaco idóneo para la evaluación del metabolismo celular de la glucosa, lo que implica su extenso empleo en Oncología, Cardiología y Neurología. (Elgazzar, 2006)

La glucosa es un componente esencial de los organismos vivos. La producción de energía en los procesos metabólicos, depende en gran parte de la disponibilidad de glucosa. La glucosa no puede atravesar libremente los poros de la membrana celular. Su peso molecular (180 uma), excede el peso (100 uma) que deben tener los sustratos para poder difundir libremente dentro de la célula.

La indispensable captación de la glucosa por parte de la célula humana, tiene lugar entonces por dos mecanismos; la **difusión facilitada** y el **transporte activo**.

La difusión facilitada

Muchas membranas celulares poseen mecanismos de transporte especializados para regular la entrada y salida de moléculas de gran importancia fisiológica como la glucosa. La "difusión facilitada", es una difusión mediada por un transportador (*carrier* proteico). La sustancia que utiliza el transportador, no puede usualmente atravesar la membrana sin esa ayuda. Actualmente se postula que este *carrier* no transporta a la sustancia todo el camino a través de la membrana. La sustancia a ser transportada -en nuestro caso la glucosa- entra en el canal, y allí se une al transportador. Esto implica un cambio en la conformación del *carrier*, de lo que deriva que el canal se abra ahora del lado opuesto, la sustancia se libera, y ya ha atravesado la membrana. Este mecanismo permite la difusión en cualquier dirección.

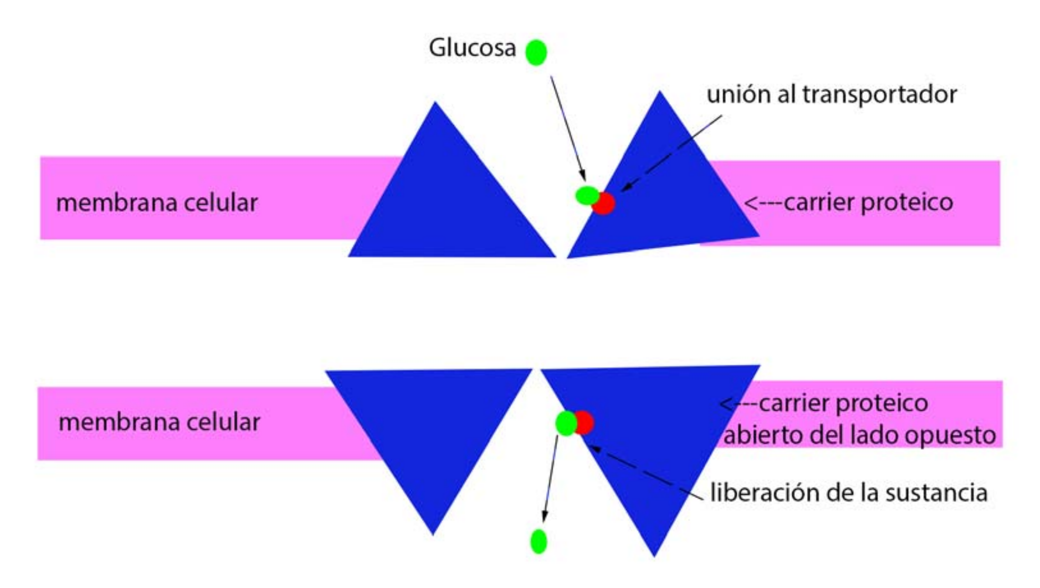


Figura 6.1. *Esquema de la difusión facilitada*

Cabe remarcar 2 conceptos acerca de este mecanismo. El primero es que al estar mediado por transportadores, esto involucra puntos de unión, y estos

corren el riesgo de saturarse. A diferencia de la difusión simple, donde la tasa de transporte se incrementa en proporción al gradiente de concentración, en la difusión facilitada por transportadores, los sitios de unión se saturan ante la alta concentración de un ligando, y el transporte no aumenta mas allá de ese punto. Además, existe también la “inhibición competitiva”; esto es la presencia de un segundo ligando, que también se una al *carrier*, influirá obviamente en la tasa de transporte. La segunda noción a recalcar, es que la insulina, puede aumentar la tasa de difusión facilitada hasta 20 veces, siendo este el principal mecanismo por el que la insulina controla la glucosa en el cuerpo.

Se han identificado hasta ahora, 12 isoformas de transportadores que facilitan y regulan el traspaso de la glucosa a través de la membrana celular. Los mas observados son los llamados GLUT-1, GLUT-2, etc. hasta GLUT-5, y el GLUT-7. Si bien comparten la topología transmembrana, difieren en su localización en los distintos tejidos, en sus propiedades cinéticas, en su especificidad para la glucosa, y en la regulación que efectúan en los diferentes estados de desbalance de la glucosa. A modo de ejemplo, el GLUT-1 es el más esparcido en todos los tejidos. El GLUT-2, tiene baja afinidad por la glucosa, y se lo encuentra en intestino, riñón, hígado, páncreas y cerebro. El GLUT-3, posee gran afinidad por la glucosa y está presente en el cerebro; asegura el ingreso de glucosa a las neuronas aun en condiciones de baja concentración extracelular. GLUT-4 es un transportador con una muy alta expresión en tejido graso, en músculo esquelético y corazón; es muy respondiente al estímulo de la insulina; en estados hiperglucémicos, en respuesta a la insulina el transporte de glucosa puede aumentar más de 30 veces, a expensas de este transportador.

El transporte activo

El transporte de la glucosa puede darse aun contra gradiente, por mecanismo activo, acoplada al gradiente electroquímico del Na^+. En la membrana del tracto gastrointestinal y en el epitelio de los túbulos renales, se da este mecanismo en

el cual el transporte activo de sodio, provee la energía que permite la absorción de glucosa, en contra de gradientes de concentración. Las isoformas descriptas como transportadoras de sodio/glucosa, son los SGLT-1 y SGLT-2; difieren entre si, en su afinidad por la glucosa.

Itinerarios de la Glucosa en la célula normal

Al ingresar a la célula, la glucosa se combina inmediatamente con un radical fosfato. Esta fosforilación, promovida por la enzima glucoquinasa en el hígado, o hexoquinasa en el resto de los tejidos, da lugar a la glucosa-6-fosfato. Abreviando los conceptos al extremo, podemos decir que este compuesto (glucosa-6-fosfato), tiene solo tres rumbos posible. Cuál tome, dependerá del tejido, de las necesidades metabólicas, y de la presencia de las enzimas que habiliten ese rumbo. 1er rumbo; seguirá el camino del ciclo de la glucólisis, una serie de reacciones químicas que ocurren en el citosol, y liberan energía de la molécula de glucosa dando lugar a 2 moléculas de ácido pirúvico. 2do rumbo posible; pasará a formar parte de las reservas de glucógeno. 3er rumbo, (el más improbable); podría volver a ser glucosa. Esta desfosforilación que transforma la glucosa-6-fosfato nuevamente en glucosa, requiere la presencia de la enzima glucosa-6-fosfatasa. Esta enzima, está presente en las células del hígado, intestino o epitelio de los túbulos renales y es escasa o nula en el resto de los tejidos. Por lo cual, en la mayoría de los tejidos, la glucosa queda atrapada en las células como glucosa-6-fosfato y siendo la reacción prácticamente irreversible, entonces solamente son dos los caminos posibles, la glucólisis para liberar energía, o el glucógeno para almacenarla.

Normalmente, la glucosa es filtrada y reabsorbida en los riñones. Es libremente filtrada por los glomérulos y reabsorbida por las nefronas mediante transporte activo (SGLT1 y SGLT2). Una vez reabsorbida en la nefrona, es devuelta al plasma por difusión facilitada. A título de comentario, solo cuando el nivel plasmático de glucosa es muy alto (como en los pacientes diabéticos) y se

sobrepasa la capacidad de reabsorción de las nefronas, se *derrama* glucosa en la orina.

Itinerarios de la Flúor Deoxi Glucosa

La Flúor Deoxi glucosa, es un análogo de la glucosa en el que se ha sustituido el grupo hidroxilo del Carbono 2 por un átomo de Flúor. Es factible "marcarla" con ^{18}Fluor, lo que posibilita rastrearla y detectarla con el PET.
Como análogo que es de la glucosa, entra a la célula por los mismos mecanismos que esta, y es también fosforilada, dando lugar a la Deoxiglucosa-6-fosfato o a la ^{18}FDG-6-fosfato si la hemos marcado con ^{18}F. Y es aquí, con el análogo fosforilado, donde el comportamiento difiere y ya no puede seguir los rumbos de la glucosa.

El análogo es incapaz de entrar en el ciclo de la glucólisis (por la diferente estructura del anillo). Como se comentó más arriba, la mayoría de los tejidos es muy escasa la fosfatasa que podría revertir la fosforilación. Es así, que la ^{18}FDG-6-fosfato queda atrapada en el citoplasma de la célula (normal o patológica). La ^{18}Fluor Deoxi Glucosa se comporta como un sustrato metabólico, y su captación y retención en un tejido u órgano, variará en función del grado de glucólisis del sitio.

A diferencia de la glucosa, la ^{18}FDG es un sustrato inadecuado para los co-transportadores sodio-glucosa de los riñones. Solo la mitad de la FDG filtrada en los glomérulos es recaptada en la nefrona, por lo que gran parte es excretada por la orina. Este hecho es beneficioso para la obtención de la imagen en el estudio PET. Que haya excreción urinaria, significa que la ^{18}FDG disminuirá en plasma más rápidamente que la glucosa y permite obtener una adecuada relación lesión/fondo más tempranamente que la que se lograría si se marcara glucosa.

Bases de la captación de ^{18}F-Deoxi Glucosa en las células cancerosas

Las células neoplásicas tienen un metabolismo alterado comparándolas con las células normales. Utilizan más glucosa que la célula normal. El mecanismo subyacente y las razones que explican la elevación del metabolismo de la glucosa en el cáncer es multifactorial y no tan simple como puede parecer a simple vista. (Miles, 2008). Estos factores incluyen, componentes del tumor (su grado de diferenciación histológica) y alteraciones bioquímicas. La alta tasa de proliferación celular, la elevada síntesis de proteínas y DNA, requieren un aumento de la glucólisis que se revela en una alta captación de glucosa. Habitualmente la célula atípica tiene una sobre expresión de los elementos de transporte (GLUT-1, GLUT-3, GLUT-5) que juegan un roll en el indispensable aumento de captación de glucosa. También se evidencia una sobreproducción de la hexoquinasa que promueve la fosforilación de la glucosa, origina su “atrapamiento” en el citosol y constituye el primer paso en la cadena de la glucólisis. La capacidad glucolítica de un tumor, tiene habitualmente una relación lineal con su grado de malignidad.

La ^{18}Fluor Deoxi Glucosa, comportándose de manera análoga a la glucosa, será captada en mayor proporción en las células tumorales que en las células normales; pero al no poder continuar con el ciclo de la glucólisis, ni poder recorrer el camino inverso desfosforilándose, quedará atrapada en el citoplasma de la célula neoplásica. Su marcación con ^{18}F, permitirá su detección con el PET. Su nivel de captación será un índice del grado de malignidad. La sensibilidad del método y la alta especificidad permitirán monitorear la enfermedad oncológica en todos sus estadios, así como evaluar la respuesta a los tratamientos instaurados.

CAPÍTULO 7

PARTICULARIDADES DE LA BIODISTRIBUCIÓN DE LA ^{18}FDG Y LOS PROTOCOLOS PARA OBTENER IMÁGENES EN EL PET

Queda claro entonces, que la ^{18}Fluor Deoxi Glucosa tiende a concentrarse preponderantemente en las células neoplásicas como reflejo de la mayor demanda energética de las mismas; y queda atrapada en el citosol como ^{18}FDG-6-fosfato por no poder ingresar al ciclo de la glucólisis, ni formar glucógeno. Pero este no es el único principio que rige su distribución en los tejidos. La ^{18}FDG no solo se acumula en forma predominante en las células malignas.

La biodistribución de la FDG dependerá también de diversos factores fisiológicos, como el nivel de glucosa en sangre, o el diferente requerimiento que puedan tener los distintos tejidos normales bajo ciertas condiciones. Es indispensable tenerlo en cuenta para poder lograr imágenes con una relación lesión/fondo que permitan realizar diagnósticos.

Es imprescindible medir la concentración plasmática de glucosa antes de inyectar la ^{18}FDG. Altos niveles de glucemia, compiten con la FDG por los sitios de glucólisis aumentada. En los estudios PET realizados con el propósito de una detección oncológica, el ayuno de varias horas (4 a 6 hs.) es imprescindible para evitar la inhibición competitiva y para estandarizar y optimizar el procedimiento. En general se considera que una glucemia de hasta 1,30 gr/l es un valor aceptable para efectuar un estudio PET; de 1,30 hasta 2 gr/litro, es decisión del médico efectuar o no el estudio y deberá dejarse una constancia de dicho valor, para tener en cuenta los eventuales falsos negativos que deriven de ese estudio. Con una glucemia mayor de 2 gr/l el estudio ya no

es confiable; la inhibición competitiva de la captación ^{18}Fluor Deoxi Glucosa por la gran oferta de glucosa, darán lugar a una pésima relación lesión/fondo.

La hiperglucemia tiene un enorme impacto en la **interpretación visual** de un PET oncológico aumentando significativamente los falsos negativos. Pero influye aún más en las posibilidades de **cuantificar**, como se comenta en el apartado referente al SUV.

El ayuno, no solo posibilita un mejor relación lesión/fondo porque disminuye la inhibición competitiva. La elevada oferta de glucosa plasmática después de una ingesta de comida, estimula la producción de insulina por parte de las células beta del páncreas y de esta forma se incrementa también la concentración de GLUT-4, en las membranas del músculo esquelético, corazón y grasa, desviando la mayor parte de la glucosa (y la ^{18}FDG) a estos tejidos. Esto ocasiona una menor disponibilidad del radiofármaco para que sea captado por la célula neoplásica, y la relación lesión/fondo es malísima.

Los pacientes diabéticos son un ejemplo de lo expuesto en los párrafos anteriores. Si tienen bien controlada su glucemia y concurren luego de unas horas de ayuno con un nivel aceptable de azúcar en sangre, no se diferencian de los pacientes no diabéticos. Pero en caso de que presenten una glucemia elevada, la perspectiva de administrar insulina para bajar la glucosa a valores convenientes, es una decisión opinable. La insulina suministrada promoverá el ingreso a **todas** las células tanto de la glucosa como de la ^{18}FDG, dando lugar a una distribución de la ^{18}Fluor Deoxi Glucosa preponderante en músculo, corazón y otros tejidos, además de la que pueda ingresar a las células cancerosas. La relación lesión/fondo es muy mala, pese a que el nivel de azúcar en sangre se haya normalizado.

En caso de intentar la corrección de la hiperglucemia con insulina en pacientes diabéticos, la administración ^{18}FDG deberá posponerse al menos una hora y media. Hay guías que sugieren que medie un lapso de 4 hs. entre la administración de insulina y la inyección de ^{18}FDG. (Boellaard, 2010). En pacientes no diabéticos que concurrieran con hiperglucemia por un ayuno inadecuado, el estudio deberá suspenderse, o realizarse cuando la glucemia se normalice (obviamente **sin** emplear insulina).

Las condiciones *basales* para realizar el estudio PET

Además del ayuno, se requiere concurrir al estudio habiendo evitado el ejercicio y el “stress” así como no padecer frío antes y durante la práctica. El ejercicio previo, genera necesidad de renovación de los reservorios de glucógeno y promueve el direccionamiento de la glucosa (y de la ^{18}FDG) hacia otros itinerarios. El stress, incluso el imperceptible como el que deviene de concurrir al estudio conduciendo un vehículo, suscita una actividad muscular no deseada y la correspondiente “marcación” de esos músculos; la más común es la marcación de grupos musculares del cuello y la espalda que dificultan o confunden la detección de cadenas ganglionares. Otra digresión frecuente, es la ingesta de infusiones sin azúcar, que se interpretan como “solo agua” y que por ende no violarían la indicación de ayuno. Sin embargo, habitualmente, promueven un aumento del peristaltismo intestinal, (esto implica actividad de los músculos lisos que rodean al intestino), y ello se refleja en captación de la ^{18}FDG en la topografía del abdomen. El frío, promueve el desvío de la glucosa (y la ^{18}FDG) hacia la *grasa parda* que requiere energía para promover el aumento de la temperatura corporal.

El PET en los pacientes obesos

El franco sobrepeso influye negativamente en la calidad de las imágenes del PET, y en la posibilidad de establecer un diagnostico fidedigno y reproducible, (esto es que varios observadores independientes lleguen a la misma conclusión). El paciente obeso, evidencia habitualmente problemas metabólicos (resistencia a la insulina, diabetes) y la consiguiente hiperglucemia. Pero al margen de esas alteraciones, el propio sobrepeso y el aumento del volumen corporal, generan además un aumento del *scatter* y las

falsas coincidencias (*random*), en desmedro de la calidad y la relación señal/ruido.
El mayor peso, conlleva aumentar la dosis del radiofármaco para alcanzar una determinada tasa de cuentas, (coincidencias reales). A mayor dosis, mayor tasa de cuentas, pero también mayor cantidad de *scatter* y *random*. Y a partir de un determinado valor de dosis, la capacidad del equipo ya no permite aumentar el número de coincidencias detectadas, y solo aumentan *random* y *scatter*.
Además de aumentar la dosis, el otro procedimiento posible para mejorar la calidad de la imagen en el paciente obeso, es optimizar el tiempo de adquisición del estudio. A mas tiempo recogiendo emisiones, mejor estadística.
Conjuntamente con el problema del random y scatter, el sobrepeso implica mayor atenuación de la información que emite el paciente. Dependiendo de con que método nuestro equipo corrige la atenuación (TAC, fuente de Cesio, etc) deberán optimizarse los parámetros de corrección para el paciente obeso. En la corrección con fuente de Cesio deberá prolongarse el tiempo del estudio de trasmisión; en la corrección mediante TAC, se contemplará la dosis con que se trabaja.
Si bien, el tema de la degradación de la imagen del PET en los pacientes obesos continúa siendo fuente de trabajos, presentaciones y propuestas, la disyuntiva si aumentar la dosis o el tiempo de adquisición, en pro de optimizar la imagen, está decantando sin duda a favor de incrementar el tiempo. No se trata solo de una cuestión de radioprotección. Trabajos muy bien diseñados, (Masuda 2009), sugieren que el único camino para mantener la calidad de la imagen, es en realidad prolongar el *escaneo*. El incremento de la dosis no mejora la situación, ni siquiera en los modernos aparatos, que por su alta *perfomance* toleran más actividad.

Será responsabilidad del físico médico, diseñar la forma de precisar para un determinado equipo, hasta cuanto puede aumentarse la dosis/kg, cual es el tiempo óptimo de adquisición y cuales las variaciones que deberán introducirse en la corrección de atenuación que ejecuta el equipo. Los valores

estandarizados que figuran en los manuales están calculados en contextos ideales, y no contemplan las condiciones de nuestro aparato, su sensibilidad, la resolución y uniformidad reales ni los protocolos propios del servicio.

Las distintas preparaciones del paciente para la realización del PET con ^{18}FDG

La preparación del paciente en los estudios PET con ^{18}Fluor Deoxi Glucosa, variará según se trate de imágenes para diagnóstico oncológico, estudios cardiológicos o neurológicos.

En las imágenes oncológicas, el objetivo del protocolo será reducir la captación de ^{18}FDG en las células normales. Las horas de ayuno, la ineludible constatación y eventual corrección de la glucemia; evitar desde el día anterior el ejercicio y el stress.

En las imágenes cardiológicas el objetivo es incrementar la captación cardíaca de la ^{18}FDG. (Crugnale, 2007). La captación de glucosa (o de ^{18}FDG) es indicativa de *viabilidad* de la célula miocárdica. Si una porción del miocardio concentra el radiotrazador, aunque los estudios de flujo hubieran certificado que la sangre no llega adecuadamente a ese sitio, la célula es aun *viable*. Esto implica que podría beneficiarse con un *bypass* que hiciera nuevamente llegar el flujo a esa zona. El corazón puede utilizar glucosa o ácidos grasos libres para abastecerse de energía. Para realizar el PET, nos conviene que el corazón priorice la utilización de glucosa. Hay dos estrategias para incrementar (y poder detectar) la captación de ^{18}FDG: incrementar el nivel de insulina sérico, o disminuir el nivel de ácidos grasos. En pacientes **no** diabéticos, el aumento de la insulina sérica, se logra de manera fisiológica; en un paciente en ayunas, se administra una sobrecarga oral de glucosa; esto produce una elevación (fisiológica) de la secreción de insulina. Como se comentó mas arriba la insulina promueve la entrada de glucosa a la célula del miocarido. Aproximadamente a la hora de administrada la sobrecarga de glucosa, la

insulina aún está alta, y la glucemia se ha normalizado; es el momento de inyectar la ^{18}FDG.

Lamentablemente muchos de los pacientes cardíacos son diabéticos. Los diabéticos, justamente por su enfermedad, son incapaces de lograr un aumento fisiológico de la insulina en respuesta a la administración de glucosa. Se hace necesario administrar simultáneamente glucosa e insulina; constatando en forma seriada, cuando la glucemia llega al rango normal, (mientras la insulina permanece aún alta), se dan las condiciones para inyectar la ^{18}FDG.

Respecto a la táctica de bajar los ácidos grasos libres, esto en parte se logra por uno de los efectos de la insulina; pero además hay protocolos que intentan bajarlos más efectivamente mediante fármacos (derivados del ácido nicotínico).

En la aplicación del PET con ^{18}FDG en neurología, la preparación sugerida, no difiere sustancialmente de la empleada en oncología. (Ponzo, 2008). Cuando el territorio observado es el encéfalo, es relevante saber que si el paciente permanece con los ojos abiertos al tiempo de la inyección del radiotrazador, y en el lapso durante el cual el mismo se distribuye, habrá una concentración preponderante occipital (centros de la visión). En igual sentido, los estímulos auditivos generarán una mayor concentración temporal (centros auditivos). Dichos fenómenos no necesariamente serán confundidos con patología, pero sin duda dificultarán el diagnóstico.

Lo dicho en estos párrafos que anteceden, no pretende ser una guía para la preparación del paciente en un estudio PET. Hay numerosas y muy buenas guías editadas. Lo que intenta remarcarse, es que cada indicación tiene una preparación y pautas coherentes con el objetivo que nos proponemos al realizar el estudio con positrones.

Probablemente es más de la incumbencia del médico especialista, bregar por que se cumplimente una preparación adecuada.

CAPÍTULO 8

ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES Y SU IMPLICANCIA CLÍNICA

El resultado final de la adquisición de un estudio PET y del proceso de reconstrucción tomográfica, es una imagen 3-D. Un volumen, donde cada elemento *voxel* representa la concentración de actividad en ese punto del tejido. La forma habitual de visualizar los datos, es mostrar el volumen como una serie de imágenes de cortes transversales en base a una escala de grises o de una escala de colores definida; cada nivel de gris, o cada nivel de color, representa una particular concentración de actividad. (Phelps, 2006). En los aparatos actuales, el espesor de los cortes es lo suficientemente fino, como para permitir la reorientación de los datos, mostrando cortes en planos coronales y sagitales, o en cualquier otra orientación arbitraria. La forma habitual de mostrar los estudios clínicos, es mediante los cortes coronales en los PET de cuerpo entero, o los cortes transversales en los PET de cerebro, o los cortes en tres planos *reorientados*, en los estudios cardíacos. También es común (en la pantalla de los monitores), mostrar simultáneamente las imágenes de los cortes transversales, coronales y sagitales; mediante el cursor, se puede vincular un punto en cada una de los tres planos, lo que permite navegar con más facilidad el conjunto de datos 3-D. (Saha, 2005)

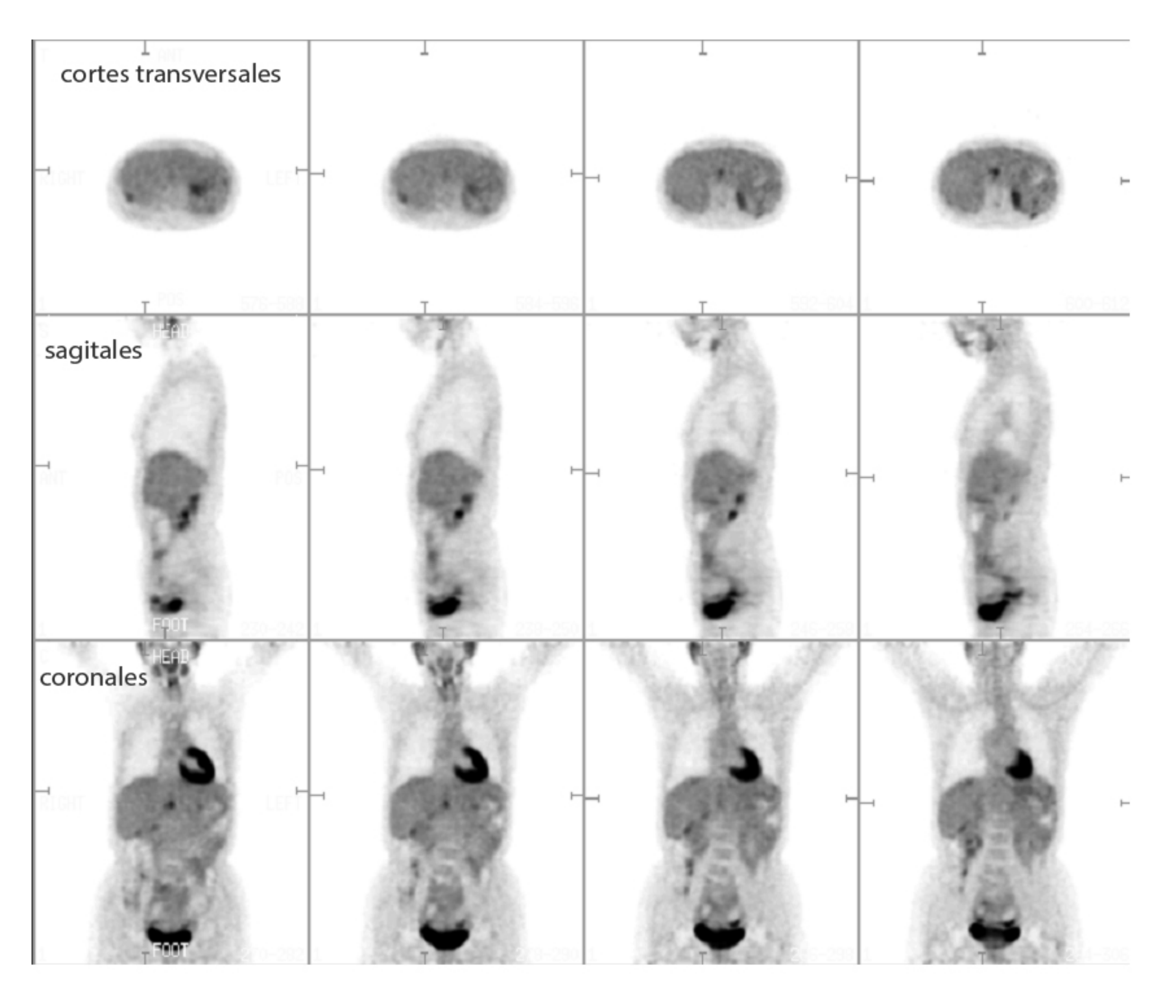


Figura 8.1. *Cortes transversales, coronales y sagitales vistos en el monitor del PET*

Una de las principales ventajas del PET respecto a otras modalidades de imágenes, es que éste puede determinar con precisión la concentración de actividad de un radiotrazador dentro de un volumen.

Si como radiotrazador se utiliza un radiofármaco como la ^{18}Fluor Deoxi Glucosa, ese dato de concentración de actividad, será representativo de la actividad metabólica en ese sitio, y nos permitirá por ejemplo, en pacientes oncológicos, clasificar una lesión como presumiblemente maligna, planificar la radioterapia, controlar la respuesta a un tratamiento oncológico, detectar una recidiva tumoral, etc. (Coleman, 2006). O si el estudio es cardiológico podremos afirmar la *viabilidad* de una porción del miocardio, pese a su escaso flujo sanguíneo, o constatar su *inviabilidad*, y su única posibilidad será un eventual trasplante. O en el caso de estudios en el campo de la neurología, la

demostración de un déficit en la concentración de actividad, permitirá el diagnóstico precoz de enfermedades degenerativas. Con lo dicho se quiere recalcar, la enorme trascendencia que tiene esa referencia de concentración de actividad, que intentamos obtener con el estudio PET.

Ahora bien, la imagen PET de la cual intentaremos obtener ese valioso dato de concentración de actividad del radiofármaco, no posee estrictamente esa información. La imagen 3-D es un volumen, y los *voxel* que lo constituyen, poseen la información de la densidad de cuentas que fueron detectadas y que permitieron reconstruir tomográficamente ese volumen. **No tenemos el dato de la concentración de actividad real** en el punto que dio origen a esta densidad de cuentas que nos evidencia la imagen. (Jadvar, 2009)

Es tarea del Especialista en Física Médica calibrar con la mayor precisión el sistema, de manera tal, que sea posible convertir la densidad de cuentas de la imagen en concentración de actividad. (Ver Capítulo 4, Cuantificación de la Imagen). Independientemente de la forma establecida por cada fabricante para calibrar su equipo, debemos asimilar conceptualmente qué es lo que debemos hacer.

Podríamos decir que tenemos tres maneras de valorar la concentración de actividad en un punto de un tejido. La simple comparación visual de ese punto con su entorno, la semicuantificación que se realiza al obtener el SUV, y los métodos cuantitativos, (cinéticos), que habitualmente no se efectúan en un servicio PET de orientación clínica.

En la tabla 8.1 se resumen las características de cada uno de estos métodos, y en los párrafos que siguen, se expondrá más en detalle los alcances y limitaciones de la aplicación clínica de las distintas formas de valorar la concentración de actividad.

METODO	VENTAJAS	DESVENTAJAS	DEPENDE DE:
VISUAL	Evalúa el cuerpo entero en una imagen No requiere muestra de sangre Menor tiempo de escaneo Con y sin corrección de atenuación	Subjetividad Baja estadística Dependencia del fondo Resume en una imagen un proceso dinámico.	Tiempo de Captación Glucemia Efecto Vol.parcial
SUV	Evalúa el cuerpo entero en una imagen Análisis Semicuantitativo No requiere muestra de sangre Facilidad de cálculo	Muchas formas de calcularlo Baja estadística Resume en una imagen un proceso dinámico Requiere corrección de atenuación Impreciso para detectar pequeños cambios	Tiempo de Captación Glucemia Efecto Volumen parcial Peso corporal
CINÉTICOS	Adquisición dinámica de datos Análisis Cuantitativo Poca dependencia del tiempo de la imagen	Complejidad de cálculos. Necesita la introducción de datos (por Ej. Actividad en sangre)	Efecto Volumen parcial Calidad de los datos que se introducen.

Tabla 8.1 *Métodos para valorar la captación de ^{18}FDG*

La valoración visual

El análisis de la imagen comienza con la observación y la detección visual de un foco hipercaptante del radiofármaco. La valoración visual del mismo, es la comparación de la captación de ^{18}FDG en el tumor, respecto del tejido

circundante. Es un método sencillo pero tremendamente subjetivo. No es apto para ningún ensayo clínico ni para situaciones en que se requiera una cuantificación objetiva y reproducible. Es sin embargo, la primera forma de aproximarse al estudio. Siempre se lleva a cabo. Hoy por hoy, sería engañoso obtener datos de concentración de actividad, mediante métodos estrictamente de software, a través de cálculo de umbrales o algo similar, sin la intervención de un operador, que mediante la observación visual, determine la presencia, la ubicación y la trascendencia clínica de un acúmulo del radiofármaco.

Consideraciones sobre la cuantificación en el PET con ^{18}FDG

En la práctica clínica diaria, el diagnóstico con los estudios PET con ^{18}FDG se realiza en principio con la inspección visual, pero es indudable que el análisis **semi-cuantitativo** de los focos detectados es un complemento que permite objetivar los hallazgos. En la tarea cotidiana de un Servicio PET, no se utilizan métodos **cuantitativos**; éstos solo son posibles sobre un campo de vista limitado, consumen mucho más tiempo, y el análisis de los datos es más complicado. (Mankoff, 2006)

El cuantificador **SUV** ya ha sido abordado y definido en el capítulo 4 de este libro. Para tratar sobre sus implicancias en la aplicación clínica, recordemos que es un índice que alude a la concentración de actividad en una región determinada, normalizada por la actividad inyectada, y teniendo en consideración el volumen de distribución.

Es muy importante hacerse una idea del alcance que tiene esta cuantificación. Por su eficacia en la práctica clínica, el PET con ^{18}FDG juega hoy un *rol* en todas las etapas de una enfermedad oncológica. No solo en el momento del diagnóstico y la *estadificación*. También en el control de la respuesta terapéutica (Shankar, 2006) y hasta en la planificación de la radioterapia. Asimismo se lo emplea para diferenciar recidivas de otros defectos como necrosis post terapia o procesos inflamatorios. Y en muchas de esas decisiones, no basta con la inspección visual que detecta un defecto. Cuando se evalúa por ejemplo la respuesta inicial a una quimioterapia luego de uno o

dos ciclos, la decisión de continuar con el mismo medicamento antineoplásico o reemplazarlo o combinarlo con otras drogas, se toma muchas veces con la ayuda del SUV que emerge del PET. Aunque el defecto continúe detectándose, (y observándose) si el valor del SUV del tumor, aunque siga siendo patológico, ha disminuido significativamente, se persevera en la misma línea de tratamiento, a veces tolerando incluso otros efectos adversos secundarios. Si el SUV no descendió, o si es mas elevado, se discontinúa el tratamiento y se elige otra opción. Lo descripto es simplemente un ejemplo, pero nótese la trascendencia que tiene ese dato numérico, y lo ineludible de poder asegurar su reproductibilidad. Solo la estricta estandarización del procedimiento, la precisa calibración del equipo y el continuo control de calidad, pueden fortalecer las posibilidades del método y evitar que semejantes decisiones se tomen por un resultado aleatorio.

El SUV obtenido a partir de un estudio PET, se compara habitualmente con un determinado valor (*de corte*) a partir del cual un foco se caracteriza como presuntamente maligno. En focos que denotan un SUV de menor valor, se presume que la hiperactividad del foco, es debido a otras causas, por ejemplo un proceso inflamatorio.

Un valor de corte de 2,5 es utilizado en la mayoría de los centros PET. En cualquier sistemática diagnóstica en que se toma un valor de corte, se está *negociando* entre sensibilidad y especificidad. Es inteligible que si yo elijo para el SUV un valor de corte muy alto, por ejemplo 10, probablemente todos los focos que rotule como neoplásicos lo serán. Serán focos francamente hipermetabólicos. Pero también es obvio, que habrán quedado por debajo del rango, y los consideraríamos negativos, muchos focos no tan hiperactivos, pero que también son oncológicos. *A mayor especificidad, menor sensibilidad*. A la inversa, si nos fijamos un valor de corte muy bajo, es probable que diagnosticamos como cáncer a la casi totalidad, pero también habremos tildado de malignos, procesos benignos con una discreta hiperactividad metabólica. *A mayor sensibilidad, menor especificidad*. En ese sentido, el valor bastante universal de 2,5 se considera un buen equilibrio. Dado que el mayor uso que actualmente se le da al SUV, es la evaluación comparativa, (ver si aumentó o

disminuyó, para decidir un cambio en la conducta terapéutica), quizá el valor de corte, no tiene una implicancia **tan** significativa. Sin embargo, el valor del SUV tomado como dato único (no comparándolo con el SUV de otro estudio si no con el valor de corte) tiene aún mucha vigencia; por ejemplo se estima que el pronóstico o la sobrevida de una enfermedad está estrechamente relacionado con el valor del SUV. Ahora bien, resulta que la mayoría de los trabajos de los que se desprendieron esos valores que se toman como referencia, fueron hechos a partir de estudios con sistemáticas que pueden diferir de las actuales; ello no invalida el uso, pero merece reflexionarse sobre el tema en pro del rigor metodológico. En el último tiempo, muchos centros han optado por desestimar el valor de corte 2,5. Para evaluar la eventual hiperactividad de un foco, se manejan con el SUV extraído de otra área del mismo estudio. Por ejemplo se compara con el SUV medido en el pool del mediastino, para juzgar un nódulo pulmonar mayor de 1cm. En el mismo sentido, se presta atención al SUV obtenido en el hígado como referencia para tener un umbral de positividad. Por ejemplo en la evaluación de los linfomas, y en estudios multicéntricos que buscan establecer consensos, (Barrington, 2010) se han propuesto escalas que caracterizan un hallazgo según su grado de captación en puntos que sean: 1. No captación respecto al fondo, 2.Igual o ligeramente superior a mediastino, 3. Actividad entre mediastino e hígado, 4. Moderadamente mayor que hígado, y 5. Marcadamente mayor que hígado.

Se recomienda frecuentemente que los estudios sean hechos en el mismo centro, para disminuir las variaciones dependientes del método de trabajo. Pero ello es impracticable. Son muy frecuentes cambios involuntarios del lugar donde se realice el PET por que la obra social o el sistema de prepago derivan al paciente a otro Servicio, o cambios voluntarios pues el paciente o su médico quieren una *segunda opinión*. Esto hace que además del rigor metodológico, sea imprescindible dejar constancia explícita en el informe del estudio, de los pormenores del método empleado, tiempos, protocolos, formas de reconstrucción, correcciones realizadas etc. Aunque sea parcialmente, la evaluación comparativa mediante el SUV, de dos estudios hechos en distintos equipos, se torna más descifrable.

Errores más frecuentes

Hay varios factores que merecen tenerse en cuenta en referencia al SUV. No se trata de consideraciones metodológicas, si no directamente de errores que se cometen. Pero son tan frecuentes que merecen enumerarse y describirse al comienzo.

Relojes mal sincronizados. El lapso que transcurrió entre la medición en el activímetro la dosis de ^{18}FDG que se inyectará al paciente y el instante en que el equipo detecta la coincidencia proveniente de un foco, es tiempo en que el ^{18}F decayó y que debe ser estrictamente considerado para calcular el SUV. Es muy frecuente que el reloj del activímetro donde se mide la dosis a inyectar, (o el reloj del operador) no coinciden exactamente con el reloj interno del PET en base al cual se calcula el decaimiento. Diferencias de unos pocos minutos entre los relojes, aunque intrascendentes en términos operativos, conllevan errores significativos al calcular el SUV.

Calibración cruzada inválida. En algún momento, al calibrar los equipos, hemos logrado que se *pongan de acuerdo* el activímetro y el PET. Se han medido en el activímetro, por ejemplo, 5 mCi de ^{18}Fluor Deoxi Glucosa. Colocados en un fantoma, se adquirió en el PET un estudio dinámico, de varias horas. Con esos datos, el equipo generó y guardó tablas con la información de que cantidad de cuentas detecta en función de las diferentes actividades, (los 5 mCi iniciales fueron decayendo con las horas y los *escaneos* sucesivos detectaron cuentas de actividades diferentes cada vez menores). En esas condiciones, hecha esa calibración, el activímetro y el PET, están hablando el mismo lenguaje. Si medimos 3 mCi en el activímetro e introducimos esa información, el PET está al tanto que eso va a corresponder a tantas cuentas, (por sus tablas). Con ese dato, podrá calcular que actividad tiene un tumor donde se detecta tal cifra de cuentas, y calculará el SUV. Ahora bien, la calibración “cruzada” de ambos equipos, sigue siendo válida? ¿Se controla diariamente la **estabilidad del activímetro**? ¿Se examina con

frecuencia que las tablas que generó el PET siguen siendo válidas? Es fácil percatarse que cualquier variación en el PET, (sensibilidad, ganancia etc.) influye en los valores que se detecten y la comparación con tablas realizadas en otras condiciones, da resultados incorrectos de cuentas-actividad. Basta con adquirir un PET a un fantoma cilíndrico, con escasa actividad (la que sobra del día de trabajo). Indicarle con precisión al PET que actividad pusimos en el fantoma, y en las imágenes obtenidas se calcula el SUV. Tratándose de un cilindro con actividad uniforme, el SUV, en cualquier punto debe fluctuar mínimamente alrededor de 1. Si es así, las tablas siguen siendo válidas. Esta es solo una forma sencilla. Cada equipo puede resolver el control de distintas maneras. Pero debe hacerse!

Falla al medir la actividad residual. Se midieron en el activímetro 5 mCi. Se inyectaron al paciente. Medir la actividad residual en la jeringa (o en el sistema de inyección empleado) y restársela a la actividad inicial para precisarla, es ineludible. Omitir o falsear el dato por la vorágine del trabajo ocasiona un error significativo que induce falsos negativos. (El SUV obtenido arroja un valor menor que el real).

Poca precisión al medir la glucemia. La glucosa plasmática compite con la ^{18}FDG para entrar a la célula y para ser fosforilada por la hexoquinasa. A mayor glucosa en plasma, menor será la posibilidad de captar ^{18}FDG y menor será el SUV que se calcule. Todo eso redunda en una disminución de la capacidad de detectar patología y un significativo aumento de los falsos negativos. No medir la glucemia, aceptando la palabra del paciente sobre su ayuno o su no ser diabético, es insostenible. Medir la glucemia con algún impreciso método colorimétrico, puede arrojar una aproximación al nivel de azúcar en sangre, pero se necesita un valor certero, para poder rotular el estudio como válido, dudoso o inviable y valorar (o incluso intentar corregir) el SUV que obtengamos.

Infiltración para-venosa de la ^{18}FDG. Que una pequeña porción de la dosis empleada quede alrededor del sitio de inyección, por reflujo, por lesión de la vena etc. es frecuente. Indudablemente esa actividad, no ha sido inyectada. O por lo menos no está jugando un roll en el sistema *compartimental* de captación de la FDG. Los métodos para corregir ese factor son tema debatible. (Miyashita, 2007). Pero no comprobar rutinariamente la existencia de una eventual infiltración, implica que el SUV que se obtendrá, será erróneo y lo daremos por válido.

Consideraciones metodológicas acerca de la cuantificación con el SUV

Definido el SUV, enfatizada su importancia en la práctica clínica y enumerados los errores más comunes, cabe comentar varias consideraciones metodológicas que hacen a la reproductibilidad de este parámetro. Queda claro que la cuantificación del metabolismo de la glucosa a través del PET con ^{18}FDG no depende solamente de las propiedades biológicas de la patología que se está investigando. Hay varios aspectos metodológicos que son decisivos en el SUV que se obtendrá. Se desarrollan a continuación.

La preparación del paciente y la adquisición de la imagen

El nivel de glucosa en sangre. Ya se comentó más arriba la necesidad del ayuno para asegurarse una glucemia que permita una relación lesión/fondo adecuada para realizar un diagnóstico. Pero si la glucosa elevada incide en la posibilidad de detectar un sitio patológico, influye más aún en la cuantificación de ese defecto. Quizá una discreta hiperglucemia, permite efectuar de todos modos una detección visual, pero con seguridad va a influir contundentemente en el SUV. En igual sentido, todas las formas ya descriptas para intentar corregir la glucemia, (la administración de insulina, el tiempo a esperar hasta

inyectar la ^{18}FDG una vez corregida etc.) son determinantes del resultado. A modo de ejemplo, corregir la glucemia de un diabético con insulina intravenosa, y al cabo de una hora inyectar la ^{18}FDG, arroja resultados significativamente distintos ($p<0.01$) que si se espera 80 minutos para administrar el radiofármaco. Independientemente de que protocolo se decida adoptar, es muy importante consignar qué método se empleó. No solo en estudios multicéntricos; en un mismo servicio, debería emplearse siempre la misma fórmula en el mismo paciente, de otra forma es imposible efectuar una evaluación comparativa que se basara en el SUV.

Merece mencionarse, que la corrección de la glucemia mediante hipoglucemiantes orales como la metformina, alteran la biodistribución del trazador, y promueven una importante fijación del radiofármaco en intestino delgado y grueso; eso obviamente dificulta la detección de lesiones en esa topografía, pero no se ha estudiado la influencia concreta que tiene sobre la cuantificación.

Es siempre de buena práctica registrar en el informe la glucemia que presentaba el paciente, y en caso de haberla corregido, detallar el método empleado. Eso permite evaluar la posibilidad de falsos negativos, juzgar el SUV obtenido y efectuar futuras comparaciones con **rigor metodológico**.

El período de captación. Habitualmente, la adquisición del estudio PET, se realiza alrededor de los 60 minutos de inyectado el radiofármaco. Esto es así, porque en ese lapso, la actividad de la Fluor Deoxi Glucosa comienza a ser constante en los tejidos normales y continúa en aumento en los tejidos malignos. O sea que a partir de ese momento, ya puede considerarse factible la detección visual de los focos patológicos. Es también frecuente, y se considera casi indistinto, comenzar la adquisición a los 90 minutos. A lo sumo, la dosis administrada deberá ser ligeramente mayor. En la práctica diaria, dependiendo de la rapidez de adquisición de información de los equipos, se combinan muchas veces ambos protocolos para optimizar el rendimiento del material. El primer paciente se “lee” a los 60 minutos, y los subsiguientes a los 60 o 90 según convenga al ritmo de trabajo y al aprovechamiento del material.

Ahora bien, hay tumores malignos que continúan concentrando el radiofármaco hasta 4 o 5 horas post inyección. Es decir que el SUV que se obtenga, irá en aumento; cuanto más tiempo esperemos para hacer la adquisición, será mayor el SUV obtenido. Si el objetivo del estudio es monitorear la respuesta a un tratamiento, es indispensable fijarse un muy estrecho margen para el período de captación, (55 a 65 minutos); si no respetamos ese acotado margen, podemos considerar que el SUV aumentó, o disminuyó, y tomar la trascendente decisión de continuar o interrumpir una línea de quimioterapia, cuando simplemente estamos viendo el reflejo de un diferente tiempo de captación. Una acotación a este tema. Dado que el aumento de la concentración de actividad es muy raro en los tejidos normales luego de la 1 hora, se ha propuesto la utilidad de realizar dos adquisiciones, (a los 45 y 90 minutos), para mejorar la detección y diferenciación de los focos. Se supone que solo los tejidos malignos darían un SUV significativamente mayor en el segundo escaneo.

La influencia de la hidratación y los diuréticos. Una buena hidratación previa, sumada a la práctica frecuente de administrar 500 ml de solución salina IV, mejora la excreción de la ^{18}FDG y la relación lesión/fondo. Esto puede ser acentuado con el agregado de un diurético. Forzar la diuresis con furosemida es frecuente cuando la zona de interés se centra en la pelvis o los riñones. Se mejora la calidad de la imagen y se disminuye la exposición del paciente. Pero merece considerarse que el valor del SUV (medio) obtenido en un tumor, será menor tras el empleo del diurético. Es fundamental, (a riesgo de ser reiterativo) que estudios comparativos sean efectuados en los mismos contextos, por lo cual deben quedar explícitamente consignadas las condiciones de hidratación y el eventual empleo de furosemida.

La medicación que reciba el paciente. Además de los diuréticos, o la insulina correctora, es importante tener en cuenta otras medicaciones que pueda recibir el paciente. En algunos casos simplemente para dejarla consignada; en otros casos puede condicionar cuando efectuar el estudio. A modo de ejemplo, una

sesión de quimio o radioterapia muy próxima en el tiempo, sin duda influye en la actividad metabólica detectada en un foco. Ello no necesariamente impide el estudio, incluso puede ser eso lo que quiere constatarse; pero es ineludible dejarlo claramente señalado. Si el objetivo es ver si el tratamiento está siendo efectivo, probablemente el estudio entre ciclos o sesiones sea acertado. Si se busca corroborar que el paciente ha quedado libre de enfermedad, puede ser atinado aguardar más tiempo tras el último tratamiento. Dejar clara constancia de qué medicación recibe el paciente habilita también a revisar un estudio cuando se hacen trabajos retrospectivos. Es algo frecuente dado lo novedoso del PET y las muchas implicancias que resta por investigar. Un procedimiento común es tomar los estudios realizados en el servicio para indagar determinado tema. Es tentador; tenemos en la base de datos dos mil PET oncológicos realizados en el Servicio en pacientes mayores de 50 años, y los usaremos para verificar una hipótesis. Ejemplo, queremos constatar si las placas arterioescleróticas asentadas en las carótidas, concentran la ^{18}FDG. Entendemos que si concentran el trazador, es un signo de inflamación. Una placa inflamada, es más peligrosa; es más vulnerable, es factible que se rompa y de lugar a un evento mayor, como una embolia cerebral. Si lo podemos verificar, el PET podría ser de utilidad para evaluar la *placa arterioesclerótica vulnerable*. Tomo los dos mil estudios, mido el SUV en el territorio carotideo y separo dos poblaciones, los que hipercaptan glucosa en la carótida y los que no. Si mis suposiciones son válidas, a la larga, los pacientes que hiperconcentraban la glucosa en la carótida tendrían que haber tenido más eventos vasculares que el otro grupo. Pero resulta que en los tratamientos oncológicos es muy común que se incluyan corticoides u otra medicación que intente regular la respuesta inmune, y esto sin duda influye en el componente inflamatorio que intento detectar en la placa. Los pacientes que reciben esa medicación no podrían ser incluidos en el estudio. Si no tenemos la certeza de qué tratamiento están recibiendo, no puedo emplear la base de datos para indagar en el tema y se invalidó un valioso material que hubiera tenido a mi disposición, si hubiéramos sido mas rigurosos.

Los parámetros de adquisición

La decisión de con qué parámetros adquirir el estudio, se toma a partir de tratar de conciliar varios aspectos. La relación señal/ruido, la seguridad radiológica (exposición del paciente), los costos del material, el confort del paciente y la logística del trabajo diario.
La relación señal/ruido puede optimizarse desde varios parámetros. Incrementar la duración del escaneo; aumentar la dosis del radiofármaco; aumentar el "solapamiento" de las camillas; utilizar el modo 3D. Todas las variables mencionadas pueden mejorar la relación señal/ruido. Al respecto de la dosis, merece comentarse un par de cuestiones. No es que *aumentar libremente la dosis mejora la relación señal/ruido*. Para determinadas condiciones, (características del equipo, peso del paciente, período de captación, etc.) cabe un rango de dosis (actividad) recomendado; por ejemplo entre 4,5 y 6 mCi. Dentro de ese rango, a mayor dosis, mejor estadística, mejorará la relación señal/ruido. Debe tenerse en cuenta que la dosis puede aumentarse solo hasta el valor en que la tasa de cuentas no excedan la máxima tasa de cuentas del escáner. Será tarea del físico, precisar ese valor. También vale comentar, que no todos los equipos permiten al usuario decidir, elegir el modo 2D o 3D. En los equipos que disponen de ambos modos, remover las *septa*, cambiando de 2D a 3D aumenta entre 4 y 8 veces la sensibilidad; pero también obviamente aumentan radiación dispersa y los eventos Random. El *NEC* se alcanza con concentraciones de actividad más bajas en el modo 3D que en el 2D. (Ver capítulo 3, Pico NEC)

Merece resaltarse la correspondencia que guardan entre sí, las variables mencionadas en el párrafo anterior. El incremento del tiempo de escaneo, conspira contra el confort y es mucho más probable que el paciente se mueva. El solapamiento de las camillas aumenta el tiempo de escaneo. El aumento de la dosis se contrapone con la seguridad radiológica y aumenta el Random y la radiación dispersa. La dependencia mutua entre los parámetros es inevitable. Tenerlo en cuenta también es ineludible. Si con el trabajo del físico médico en

fantomas y análisis de las imágenes, hemos confeccionado una lista de los protocolos y los parámetros más convenientes para cada situación, esa lista debe tenerse en cuenta. Es frecuente que la logística y vorágine del trabajo diario, motive que la dosis, o el tiempo de escaneo, sean resueltos en función de la disponibilidad del material, o de otras intercurrencias, (una hiperglucemia no contemplada que retrasó un estudio, un episodio que obligó a repetir un escaneo etc.). En todo caso, si cambiar un parámetro es forzoso, deben tenerse presente y respetar la eventual modificación del resto de los parámetros para no degradar la relación señal/ruido. Es sin duda el Físico Médico, el integrante del grupo más idóneo para replantearse el resto de los parámetros, y con conocimientos para efectuar esas modificaciones en el equipo, cuando una intercurrencia obliga a desviarse del protocolo estándar.

Implicancia clínica de las diferentes formas de reconstrucción

Ya se ha enfatizado bastante en estas líneas sobre la importancia que se le otorga en la práctica clínica al valor del SUV. Se diagnostica malignidad, se indica la suspensión o la continuidad de una quimioterapia, se planifica la radioterapia etc. Todo a partir de ese valor. En defensa y como dudosa fundamentación de una deseable reproductibilidad, se apela a su nombre! Se dice, que es un valor estándar, y que por ende, el resultado obtenido a partir de su fórmula será el mismo y podría reproducirse en cualquier equipo. Como venimos insistiendo en los párrafos anteriores, nada más falaz. Ya vimos como factores fisiológicos o los protocolos de adquisición influyen en forma determinante en el SUV, y es indispensable el **rigor metodológico** para intentar acercarse a un valor reproducible y confiable, que realmente exprese la actividad de un foco como expresión de malignidad.

Una variable determinante en el SUV, es el **método de reconstrucción** empleado. (Schöder, 2004). Hoy son dos los métodos de reconstrucción en boga; la **Retroproyección Filtrada**, y la **Reconstrucción Iterativa**. En la práctica clínica, el algoritmo estadístico, (la reconstrucción iterativa) está

reemplazando casi totalmente al método analítico (la retroproyección). Ambos han sido tratados en la primera parte de este libro (Capítulo 4). El método de reconstrucción empleado es uno de los factores a los que menos atención se le presta a la hora de justipreciar la fidelidad del SUV como indicativo de la actividad concentrada en un foco. Quizá porque el algoritmo de reconstrucción ya está decidido de antemano, y se ha incorporado a los procedimientos de manera transparente; en general se utiliza el que por *default* recomienda el fabricante, aunque la mayoría de los equipos tienen capacidad para reconstruir de ambas formas.

Los parámetros más importantes de la reconstrucción tomográfica, a la hora de valorar la cuantificación, son el tamaño de la matriz y los filtros empleados. En el caso de la reconstrucción iterativa se agrega el número de iteraciones y el número de subgrupos. Tener en cuenta que, si el producto de iteraciones y subgrupos se mantiene constante, el número de subgrupos tiene poca influencia sobre el SUV (Vriens, 2010) El número de iteraciones influye en el SUV según cual sea el valor de éste. Para un SUV menor de 5, se observa una gran variación del mismo en función del número de iteraciones. Para valores de SUV mayores de 5, un mayor número de iteraciones no mejora la precisión en la cuantificación, y solo ocasiona un aumento en el ruido de la imagen. Lo dicho es válido, si estamos considerando el SUV promedio.

Se torna imprescindible que en el informe se incluyan en detalle los parámetros empleados en la reconstrucción. No como una descripción formal y pre-impresa de parámetros estándar, si no los que efectivamente se manejaron en el estudio; esto permitiría justipreciar el valor de SUV informado. Debería contarse con el dato de cuantas iteraciones, cuantos subgrupos etc.

El efecto del volumen parcial

El efecto del volumen parcial, secundario a la resolución del equipo (ver su definición y alcances en el Capítulo 3 de este libro), es un factor técnico muy

importante a la hora de valorar el SUV. La mayoría de los equipos actuales tienen en la imagen obtenida una resolución aproximada entre 5-10 mm. la cual puede variar en función del filtro y la matriz empleada. Es sabido que las mediciones hechas a un foco menor al doble de la resolución conlleva el mencionado efecto. Clínicamente esto cobra relevancia, no solo en la cuantificación inicial, sino fundamentalmente en los estudios post terapia. Si el tratamiento ha logrado disminuir significativamente el tamaño del tumor, la variación del SUV que estamos verificando, puede corresponder esencialmente al efecto del volumen parcial, que cobró importancia, y no necesariamente a la disminución efectiva de la hiperactividad metabólica. Ha sido demostrado que la corrección del efecto del volumen parcial, mejora la precisión y reproductibilidad del SUV obtenido. Dadas las dificultades o imposibilidades de una corrección coherente del efecto, debe considerarse que el SUV de las lesiones pequeñas, está siendo sub-dimensionado.

.

La definición del ROI

La concentración de ^{18}FDG se determina dentro de una zona de interés, *ROI* (*del inglés, Region of Interest*) que se traza abarcando el área que se quiere evaluar; en el caso de un diagnóstico oncológico, alrededor del *tumor* en estudio. Esta región puede ser determinada (*dibujada*) manualmente o puede ser definida a partir del *voxel* más *caliente*; o puede estar basada en un umbral absoluto (por ejemplo donde el SUV sea mayor de 4) o basada en un umbral relativo (por ejemplo, mayor al 50% del valor del voxel más caliente). También pueden aplicarse otros refinamientos, como un umbral relativo al fondo, etc.

Cuál es el *mejor* ROI, y cómo debemos definir esa zona de interés, dependerá del objetivo que nos hemos propuesto al indagar la concentración de actividad. Si el propósito es el seguimiento clínico de la captación de FDG en un tumor, no se requiere de la misma precisión en el posicionamiento y el volumen abarcado, que si se está planificando una radioterapia.

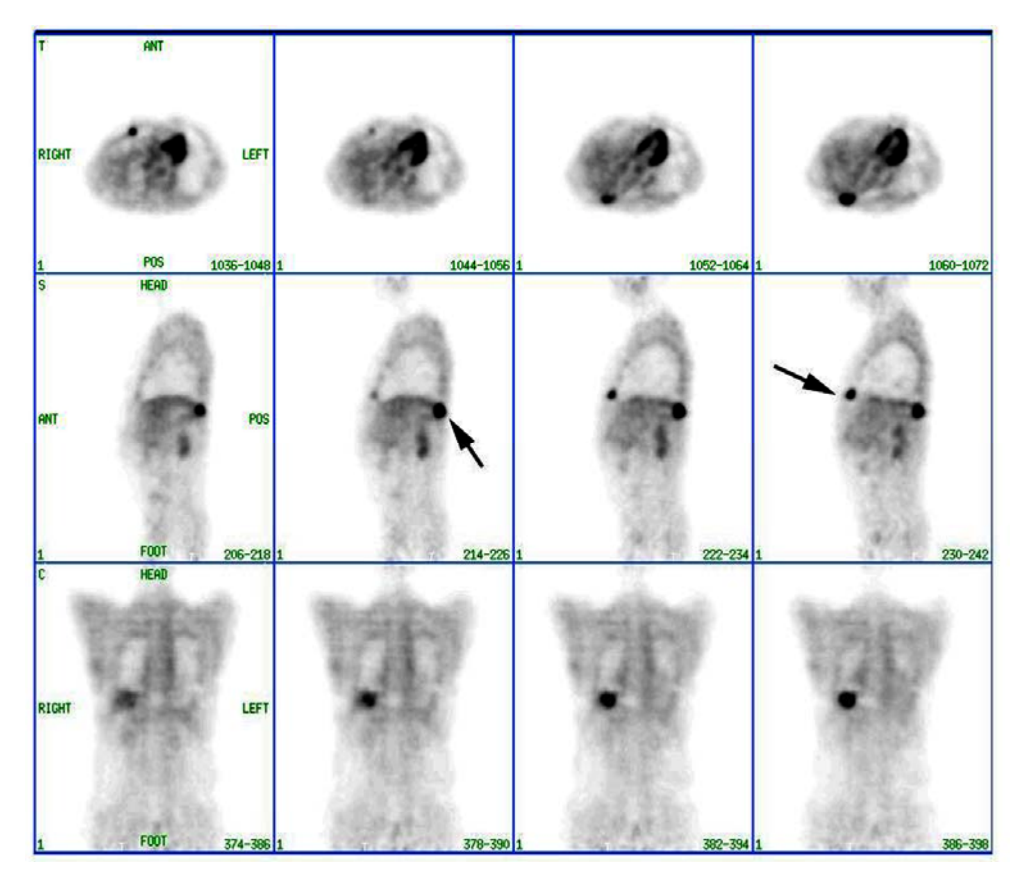


Figura 8.1. *Detección visual en el monitor del PET de dos focos hipercaptantes en la base del pulmón derecho, uno anterior y otro posterior, sobre los que se trazará el ROI*

En los estudios pre-tratamiento, en etapa de diagnóstico y estadificación, las lesiones son más visibles y fáciles de definir y cualquiera de las metodologías para determinar el *ROI* es eficaz. (ver figúras 8.1 y 8.2). Tanto el dibujo manual como las técnicas basadas en un umbral. Cabe enfatizar que siempre deberá dejarse constancia tanto del SUV_{max} como del SUV_{medio} . Cuando el ROI es definido manualmente, es inevitable abarcar tejido sano circundante, lo cual disminuye el SUV_{medio}; si se emplea métodos basados en un umbral, puede advertirse, que dada la dependencia del ROI del voxel de máximo valor, la forma y tamaño del mismo, estarán influenciados por todos los factores que afectan la relación señal/ruido.

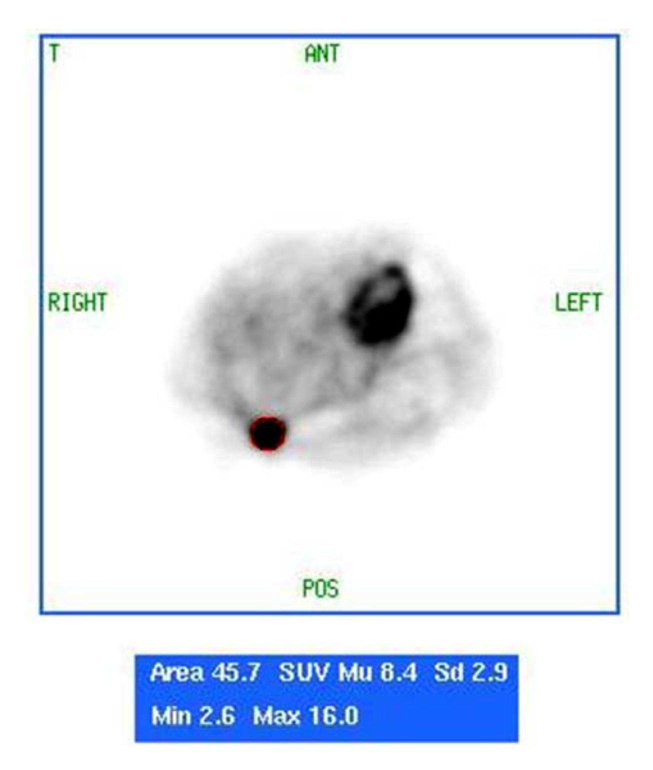


Figura 8.2. *Corte transversal de la base del tórax, donde se observa un foco hipercaptante posterior sobre el que se dibujó un ROI. Los valores a tener en cuenta, los SUV max, medio y mínimo, el desvío estándar y el área. La hipercaptación anterior corresponde a la concentración (fisiológica) de la ^{18}FDG en el corazón*

En los estudios PET intra o post terapia que se realizan para evaluar la marcha o el resultado de un tratamiento, el tema se complejiza. Los tumores malignos, de por sí, son habitualmente heterogéneos. Contienen en su interior, tejido necrótico, elementos fibrosos, componentes quísticos, además de las células malignas que hiperconcentran la ^{18}Fluor Deoxi Glucosa. Esta heterogeneidad aumenta y se vuelve un hecho crítico intra o post terapia. En este caso, los métodos que determinan la zona de interés, en base a un umbral, son menos operador dependiente y logran más precisión. De todos modos, ninguna de las metodologías para determinar el ROI ha sido validada como única y tiene una indicación específica. La elección dependerá de cada centro PET. Lo que si debe enfatizarse es que en los estudios comparativos deberá emplearse siempre la misma sistemática, y que el método utilizado debe figurar en el informe por la eventualidad de que un nuevo estudio se realizara en otro servicio.

CAPÍTULO 9

VARIANTES SEGÚN LAS DIFERENTES SITUACIONES CLINICAS

Cuándo está indicado un estudio PET con ^{18}FDG

La indicación de un estudio PET, corre por cuenta del médico tratante que lo solicita, habitualmente, en los estudios oncológicos, es un clínico, un oncólogo o un radioterapeuta; o un cardiólogo o un neurólogo en las indicaciones más delimitadas de esas especialidades. Ahora bien, la mera indicación no es sinónimo de que *sea apropiado* realizar el estudio. Podríamos decir que un estudio es apropiado, y por ende está *bien indicado*, cuando el resultado del mismo hará posible adoptar una conducta. Ejemplos; confirmará que un hallazgo es maligno y se actuará en consecuencia; sugerirá que un foco no es hipermetabólico y se tomará una actitud expectante; delimitará las regiones más activas de una masa patológica y se planificará la radioterapia, etc.

Vale la pena ahondar en el tema. No es el hecho de que pueda *verse* un tumor o sus metástasis, o confirmar la buena respuesta a la terapia lo que hace *apropiada* la indicación del estudio. Por ejemplo, en una variante del cáncer de pulmón llamada *de pequeñas células*, la patología se presenta como una gran masa central y numerosas metástasis en los ganglios del hilio y mediastino. Eso se detecta y diagnostica en la TAC que es el estudio que se solicita inicialmente. Nada agrega al diagnóstico ver el hipermetabolismo del foco (que obviamente se verá). El PET no es apropiado *para el diagnóstico* de un cáncer de pulmón de pequeñas células. Nótese que lo apropiado o no del estudio no deviene necesariamente de su capacidad para detectar algo. Quizá haya casos en que el PET es incluso más específico o sensible que otro método; sin embargo si en la sistemática el otro método ya ha sido utilizado y cumplió su cometido, el estudio con los positrones nada agrega. Pero ya que estamos hablando del tumor de pequeñas células, vale comentar que si la indicación del

PET fuera no para diagnosticar la enfermedad, sino para planificar la radioterapia, sería apropiado. Se ha demostrado que el PET promueve modificaciones en la definición del campo, que no se hubieran considerado sin el estudio con ^{18}FDG.

Otro caso, que muestra que lo apropiado no tiene que ver con la potencia diagnóstica, sino con no someter al paciente a un estudio que no le aportará datos relevantes. El cáncer de colon; habitualmente se diagnostica por los síntomas, o se sospecha por los antecedentes y se confirma con una endoscopía que posibilita la biopsia que lo certifica. Prácticamente siempre se interviene quirúrgicamente pues de lo contrario el tumor obstruye el intestino. El PET probablemente es capaz de detectar el tumor; incluso hay casos en que un tumor maligno de colon es el hallazgo casual de un PET realizado por otro motivo. Pero si nada agrega al diagnóstico ya realizado en la endoscopia y con la biopsia, ni cambia la decisión quirúrgica, no sería apropiado en ese caso el estudio PET. Pero en la misma patología, tiempo después de la cirugía, para evaluar la eventual recurrencia de la enfermedad, es una herramienta más valiosa que la tomografía. No solo detecta las habituales metástasis hepáticas sino extensiones no sospechadas de la enfermedad, que empeoran el pronóstico y contraindican conductas agresivas. En la evaluación de la recurrencia del cáncer de colon, el PET es apropiado.

Un último ejemplo. Intentando mostrar que lo inapropiado no significa que esté contraindicado. No implica que no vayamos a obtener datos relevantes. Simplemente puede no ser apropiado porque el dato aunque importante no conlleva un cambio de conducta. Qué ocurre cuando se evalúa respuesta terapéutica. Cáncer de pulmón. En estadios avanzados, con metástasis en ganglios mediastinales se evita una cirugía muy agresiva, con fines curativos pues el tiempo de sobrevida es muy escaso. Pero en algunos pacientes se decide realizar una quimioterapia intentando actuar sobre las metástasis mediastinales, mejorar el pronóstico y reconsiderar la posibilidad de una cirugía curativa. En ese caso, evaluar precozmente la respuesta terapéutica con un PET es indispensable; obviamente es apropiada la indicación. Ahora bien, si el tratamiento hubiera sido la radioterapia definitiva, el PET puede evaluar la

respuesta final, con un alto valor predictivo sobre la sobrevida y el pronóstico; pero esa información no promueve ningún cambio en el manejo, y por ende la indicación con ese propósito no es apropiada. Sin embargo, hay quienes están promoviendo realizar PET seriados durante el curso de la radioterapia. Los tumores que no mostraran una reducción en la captación deberían ser considerados para más altas dosis de RT. Aquí la indicación sería apropiada, aunque el dato es el mismo que mencionábamos en el ejemplo anterior.

De las numerosas listas publicadas con indicaciones *apropiadas* del PET en oncología, existe una muy recomendable, publicada por la IAEA (IAEA, 2010). Se ha ido modificando en sucesivas ediciones, en función de los avances tecnológicos y la realización de análisis basados en las evidencias obtenidas. Pese a lo inobjetable de la fuente, ni siquiera estas recomendaciones deben ser tomadas de una manera rígida. Cada caso puede tener variantes que justifiquen o no un estudio PET. Lo importante es que se tenga en cuenta que el estudio debe ser *apropiado*, para que tenga sentido su realización, que conlleva el empleo de radiaciones ionizantes, un elevado costo, etc. Otra fuente interesante para ahondar en el tema de lo apropiado o no de los estudios, y como el concepto puede variar, es revisar los consensos y el resumen de la experiencia en una patología a lo largo del tiempo. Hay ejemplos muy ilustrativos en linfoma, (Álvarez Páez, 2012). Si bien probablemente el médico especialista es quien tiene más elementos para caracterizar la indicación del estudio, el tema y sus fundamentos no pueden ser ajenos al físico médico.

Variantes en la aplicación clínica del PET

Hay varios aspectos en la aplicación clínica del PET, que merecen ser mencionados, aunque estrictamente su resolución es resorte del médico especialista. Los comentamos pues sirven de modelo para entender y repasar varios temas tratados a lo largo del libro.

La observación de las imágenes con y sin corrección de atenuación. Hacemos tanto hincapié en la importancia de la corrección de atenuación, que parece que las vistas sin corrección debieran ser desestimadas, pues no aportan datos relevantes. Esto no es así. Es posible que un foco hipercaptante que aparece en la imagen corregida, esté dado por un artefacto en la corrección. A modo de ejemplo, un *clip* derivado de un procedimiento quirúrgico anterior, o un resto de medio de contraste por un reciente procedimiento radiológico, producirán la atenuación del haz del estudio de trasmisión. La imagen corregida mostrará en esa zona una mayor captación de la que realmente existe. Ese pseudo foco hipercaptante no aparece en las vista sin corrección (dado que es consecuencia de ella). Observar ambas imágenes es indefectible. Otra situación que justifica mirar ambos grupos de imágenes, son las patologías con expresión muy superficial, como el melanoma. Las lesiones de la piel, son más detectables visualmente en las vistas sin corrección. (JADVAR, 2005). Obviamente, estas vistas sin corrección, no permiten la cuantificación con el SUV.

Un ayuno prolongado para disminuir la captación cardíaca

Al paciente que se le efectuará un estudio PET para un diagnóstico oncológico se le indican al menos 4 a 6 hs. de ayuno. La indicación, además de posibilitar una glucemia en valores normales, promueve menor fijación de la ^{18}FDG en el músculo cardíaco. Durante el ayuno, el miocardio obtiene la energía de los ácidos grasos, por lo cual en ese estado, es esperable que muestre una pobre concentración de ^{18}FDG. Sin embargo, la captación del radiofármaco en el corazón es muy variable. Varía significativamente de un paciente a otro e incluso en el mismo paciente en distintos estudios. Un ayuno mas prolongado, entre 8 y 12 horas, minimiza la probabilidad de fijación cardíaca. Esto se torna muy importante cuando se evalúa pacientes con patología de tórax o mediastino, sospechada o confirmada. La indicación aumenta significativamente la sensibilidad diagnóstica del estudio.

Captación en médula ósea, ^{18}F-fluoruro libre

La marcación difusa e intensa de la médula ósea (se ve el esqueleto) en un estudio PET con ^{18}FDG, obliga a indagar la causa. Puede deberse a tres razones. Una infiltración neoplásica difusa; en ese caso sería simplemente parte de los hallazgos patológicos. La ^{18}FDG se concentra y hace visible esa médula ósea extensamente infiltrada. Otra razón que puede motivarlo es una alteración en la distribución del radiofármaco por causas fisiopatológicos; pacientes con anemia, o que reciben como tratamiento factores de crecimiento hematopoyético, o con una elevación de la proteína C reactiva, tienen muy aumentada la captación en la médula ósea que se encuentra muy activa y estimulada por los factores mencionados. Las razones antedichas se indagan con un buen interrogatorio al paciente y un análisis cuidadoso de su historia clínica. Aquí queremos resaltar una tercera posibilidad; el ^{18}F-fluoruro libre como causa de la visualización intensa del esqueleto en el estudio PET con ^{18}FDG. El flúor, de por sí tiene gran afinidad por el tejido óseo. Si el ^{18}F se separa de la molécula de deoxiglucosa, marcará el hueso. Lo que estaremos viendo es la biodistribución del ^{18}F-fluoruro libre, no de la ^{18}FDG. Las razones para que haya ^{18}F-fluoruro libre, pueden ser una muy elevada producción de ^{18}F-Fluor Deoxi Glucosa, o que haya transcurrido mucho tiempo desde que fue producida hasta ser inyectada. En el primer caso, las actividades muy altas promueven la lisis radioquímica. Respecto al tiempo transcurrido entre producción e inyección (más de 4hs.), es un tema de estabilidad de la molécula. Si bien ambos inconvenientes exceden las posibilidades de ser resueltas en la mayoría de los Centros PET que no cuentan con su propia radiofarmacia, el concepto debe tenerse en cuenta y hay formas sencillas de realizar un control de calidad al producto, factibles en cualquier Servicio. Una corrida en papel de una gota de material con el solvente adecuado lo verifica. La ^{18}FDG y el ^{18}F-fluoruro libre quedan separados en puntos distintos. Incluso es pertinente informarse con otros colegas que están usando la misma partida del fármaco en otros centros para cotejar con sus hallazgos. La marcación excesiva del tejido óseo se ha tornado tan frecuente (en la medida en que se produce y utiliza cada vez más ^{18}FDG), que muchos imagenólogos creen que

es un hallazgo normal y lo interpretan como una virtud de los nuevos equipos con excelente sensibilidad.

Otras variantes con el ^{18}F-Fluoruro libre. Lo comentado en el párrafo anterior sobre el ^{18}F-Fluoruro libre, merece completarse con algunos ejemplos de la utilidad clínica de dicha situación. Es sabido que la medicina nuclear procura la detección de eventuales metástasis en el esqueleto mediante el centellograma óseo, que se realiza en la cámara gamma. También es conocida la escasa resolución del método basado en el fotón único y el empleo de colimadores, comparado con el uso de emisores de positrones. Entonces, si el ^{18}F-Fluoruro es tan buen marcador óseo, como decíamos más arriba, es lógico que un escaneo del esqueleto, realizado con ^{18}F-fluoruro, presuponga mucha más sensibilidad y especificidad que el centellograma habitual, que se efectúa con ^{99m}Tc-metildifosfonato, en la cámara gamma. En realidad, eso es algo que se había propuesto y comprobado en 1974, aun antes que comenzaran a utilizarse los radiofármacos marcados con ^{99m}Tc. (Shirazi PH, 1974). Obviamente el método de marcar hueso con el ^{18}F no prosperó, pues el desarrollo de los sistemas basados en la emisión de positrones era todavía incipiente. La cámara gamma, ganó por practicidad y enorme disponibilidad. Pero ahora, la idea ha recobrado valor. Incluso con alguna variante interesante (Iagaru, 2009). Actualmente la estadificación inicial de muchos cánceres, se lleva a cabo combinando un PET con ^{18}FDG, con un centellograma óseo con ^{99}Tc-MDP. Pues bien, se ha propuesto reemplazar el centellograma óseo, por un escaneo con ^{18}F, pero incluido en el mismo estudio que el de ^{18}FDG. O sea, inyectar al mismo tiempo ambos radiotrazadores, el ^{18}F-fluoruro libre y la ^{18}F-FDG. Esto es factible pues el ^{18}F se distribuye muy rápidamente en el tejido óseo, mientras que la ^{18}FDG demora al menos 1 hora para alcanzar su meseta. Un primer escaneo, daría la imagen del esqueleto y las eventuales lesiones, un segundo escaneo, sería representativo de la distribución de la glucosa marcada. O de cualquier forma, un estudio tardío sería la suma de ambos. La propuesta no está puesta a punto y aún quedan muchos puntos para precisar y consensuar, pero es interesante para pensar al respecto.

El vaciamiento de la vejiga y la excesiva actividad en el FOV

La premisa de evacuar la vejiga antes de comenzar el estudio PET es desde hace años una indicación de rutina (Bombardieri, 2003). Cuando se está indagando patología sospechada o comprobada en la pelvis, el vaciamiento vesical debe enfatizarse aún más. Incluso es una buena práctica forzar la diuresis con un diurético. Merece conceptualizarse que la presencia de orina a través de la cual se está eliminando la ^{18}FDG, no solo dificulta la observación de los defectos que pudieran convivir en los mismos cortes tomográficos que detectan la vejiga. La alta actividad vesical, implica actividad aumentada en todo el FOV. Conlleva la presencia de eventos random que aumentan de manera cuadrática con la misma, y de eventos múltiples que alterarán las imágenes de **todo** ese campo de vista. Se verán borrosas y con menos contraste no solo las imágenes de los cortes en que aparece la vejiga, sino todas las correspondientes al FOV.

En cáncer de pulmón, calcular el SUV en imágenes de dos tiempos

Ya hemos visto que habitualmente el estudio PET comienza a adquirirse a la hora de inyectada la ^{18}FDG. También hemos comentado que se elige ese momento pues se supone que ya se ha logrado una relación lesión/fondo que permite un contraste aceptable. Pero sabemos que el radiofármaco continuará ingresando a los sitios patológicos. El SUV que obtengamos por ejemplo a las 3 hs. será mayor que el medido a la hora. Sobre esto ahondamos bastante al hablar de la rigurosidad metodológica necesaria. En muchas patologías oncológicas (cáncer colorectal y ovario) se procura realizar imágenes tardías. Lo que comentamos en este párrafo es la propuesta (Uesaka, 2008) de realizar en el cáncer de pulmón, imágenes precoces (1 hora) y tardías (3 horas). Se obtiene el SUV del tumor primario y sus eventuales metástasis ganglionares tanto en la imagen precoz como en el estudio tardío. Con los valores de SUV se calcula un índice de retención. (Índice de Retención=SUV tardío-SUV precoz x 100/SUV precoz). Es interesante corroborar que existe una estrecha relación en los índices de retención de un tumor y sus metástasis ganglionares.

Dicha similitud en los índices, no se mantiene si los ganglios tienen un SUV elevado por otra causa (inflamación, infección etc.) Calcular el índice de retención aumenta la sensibilidad y especificidad del método para la estadificación en el cáncer de pulmón, respecto al empleo de la imagen tardía por si sola. Lo comentado es simplemente una variante clínica. Tiene el propósito de motivarnos a pensar en el tema. En cómo varía el SUV con el tiempo transcurrido desde la inyección. Observar que es probable que el tumor primario muestre un SUV mayor que sus metástasis. Aunque probablemente su histología y su genética sean similares, el tumor es más grande, tiene más flujo etc. Y prestar atención a como esas diferencias no se reflejan en el índice de retención.

BIBLIOGRAFÍA

Alessio A., Kinahan P., Cheng P. et al. (2004) "PET/CT Scanner Instrumentation, Challenges, and Solutions". *Radiologic Clinic of North American,* 42, 1017-1032

Álvarez Páez, A.., Nogueiras Alonso, J.M., Serena Puig, A., (2012). "^{18}F-FDG-PET/TC en linfoma: dos décadas de experiencia". *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol,* 31 (6) 340-349.

Badawi R., Lodge, M. and Marsden P. (1998). "Algorithms for calculating detector efficiency normalization coefficients for true coincidences in 3D PET". *Phys. Med. Biol.* (43) 189–205.

Badawi R.D., Lodge M.A. and Marsden P.F., (1998). "Algorithms for calculating detector efficiency normalization coefficients for true coincidences in 3D PET". *Phys. Med. Biol*. (43), 189–205.

Bailey D., Townsend D., Kinahan P., Grootoonk S., Jones T. (1996). "An Investigation of Factors Affecting Detector and Geometric Correction in Normalization of 3-D PET Data". IEEE Transactions on Nuclear Science, (43), 3300-3307.

Bailey D., Townsend D., Valk P. and Maisey M. (Eds) (2005). *Positron Emission tomography. Basic Sciences.* (pp. 13-40). Springer Verlag London Limited. (2005b).

Barrington SF., Qian W., Somer EJ., Franceschetto A., Bagni B., Brun E., et al. (2010) "Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma". *European Journal on Medical Molecular Imaging,* 37:1824–1833

Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OSet al (2004). “Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study”. *J Nucl Med* (45), 1519–1527

Boellaard R., O’Doherty M. J., Weber W. A., Mottaghy F. M.,Lonsdale M. N., Stroobants S. G .(2010) ”FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0”. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. (37), 181–200.

Bombardieri E., Aktolun C., Baum R., et al. (2003). “FDG-PET: procedure guidelines for tumour imaging”. *European Journal on Medical Molecular Imaging, 30,* 115-124.

Cantone M.C. (2011). “The Role of Radiation Physics in Nuclear Medicine”. En Cantone MC., Hoeschen C., (Editors). *Radiation Physics for Nuclear Medicine*. (pp 3-7) Berlin. Springer-Verlag

Casey M. and Hoffman E. (1986). “Quantitation in positron emission computed tomography: A technique to reduce noise in accidental coincidence measurements and coincidence efficiency calibration”. *J. Comput. Assist. Tomogr*. (10), 845–50.

Champley, K. (2011). “DOI-based reconstruction algorithms for a compact breast PET scanner” *Medical Physics,* 38(3), 1660-1671.

Cho, Z. H., Chan, J. K., Ericksson L., et al. (1975). “Positron Ranges Obtained From Biomedically Important Positron-Emitting Radionuclides”. *Journal of Nuclear Medicine.* 16 (12), 1174-1176.

Chung A., Camici P., and Yang G. (2006) "List-Mode Affine Rebinning for Respiratory Motion Correction in PET Cardiac Imaging". http://citeseer.ist.psu.edu (21/12/12).

Colleman (2006) "Clinical Chapters". En Workman R.B., Coleman R.E. (Editors). *PET/CT Essentials for Clinical Practice*. (pp 33-236). New York. Springer Science.

Conti, M. (2011). "Why is TOF PET reconstruction a more robust method in the presence of inconsistent data?" .*Phys. Med. Biol.* (56). 155-158.

Cragnale S.E. (2007). "Patient Preparation and Stress Protocols for Cardiac PET and Integrated PET/CT Imaging". En Di Carli M., Lipton M. (Editors). *Cardiac PET and PET/CT Imaging*. (pp 125-134) New York. Springer Science

Dale L. Bailey, David W. Townsend (1996). "An Investigation of Factors Affecting Detector and Geometric Correction in Normalization of 3-D PET Data". *IEEE Transactions on Nuclear Science*, (43), Nº. 6.

Delbeke D. (2006) "Incremental Value of Imaging Structure and Function". En Valk P., Delbeke D., Bailey D., Townsend D., and Maisey M. (Eds) *Positron Emission Tomography, Clinical Practice*. (pp. 17-26) London . Springer-Verlag.

Elgazzar H., (2006), "Basis of ^{18}F-FDG Positron Emission Tomography Imaging" en Elgazzar, A. H., (Ed.) *"The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine. Second Edition."* (pp 50-67). Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

Eriksson L., Townsend D., Eriksson M., et al (2004). "Experience with Scintillators For Pet: Towards The Fifith Generation Of Pet Scanners". *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A,* 525, 242–248.

Franc B., Acton P., Mari C., and Hasegaway B (2008). “Small-Animal Spect and Spect/CT: Important Tools for Preclinical Investigation”. *J Nucl Med*; 49:1651–1663.

Galli R., (2012). “Corrección del Efecto del Volumen Parcial en Estudios de Perfusión Miocárdica en SPECT a Partir de una Máscara de Recuperación de Contraste”. *Revista Argentina de Radiología*. ISSN: 1853-5844. (enviado para su publicación 10/11/12).

Galli, R. (2004) “Medicina Nuclear, un desarrollo multivariable”. En Pérez A., Peña F. López J., Galli, R. *Cardiología Nuclear. Fundamentos y Aplicaciones Clínicas.* Jorge Baudino Ediciones.

Hasegawa, B.H (1991). “Prototipe High-Purity Germanium Detector System With Fast Photon –Counting Electronics For Medical Imaging”. *Medical. Physics,* 18, 900-909.

Hoffman E J, Guerrero T M, Germano G, Digby W M and Dahlbom M (1989). “PET system calibrations and corrections for quantitative and spatially accurate images”. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 36 1108–12.

Humm J. (2003) “From detectors to PET scanners” *European Journal of Nuclear Medicine*, 30, 1574–1597.

Hutton BF, Braun M, Thurfjell L, Lau D (2002). “Image Registration: An Essential Tool for Nuclear Medicine”. *Eur J Nucl Med*; 29: 559-77.

IAEA (2008). “Radiation Protection in Newer Medical Images Techniques: PET/CT 8-10”.
International Atomic Energy Agency (2008). *Radiation Protection in Newer Medical Images Techniques: PET/CT*. 8-10.

Iagaru A., Mittra E., Yaghoubi S. et al (2009). “Novel Strategy for a Cocktail ^{18}F-Fluoride and ^{18}F-FDG PET/CT Scan for Evaluation of Malignancy: Results of the Pilot-Phase Study”. *The Journal of Nuclear Medicine 50*, (4), 501-505.

IAEA. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY (2010) *APPROPRIATE USE OF FDG-PET .*

JADVAR H., (2005), “PET Physics and Instrumentation”. En JADVAR H., PARKER J., *Clinical PET and PET/CT.* (pp 11-44). London, Springer-Verlag

Jadvar H., Alavi A., Gambhir S. (2009). “ ^{18}F-FDG Uptake in Lung, Breast, and Colon Cancers: Molecular Biology Correlates and Disease Characterization”. *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE 50*.(11) 1820-1827.

Jhon L.H. (2003). “Fron Pet Detectors to Pet Scanners”. *European Journal on Medical Molecular Imaging,* 30, 1574-1597.

Josien P. W. Pluim, J. B. Antoine Maintz and Max A. Viergever (2003). “Mutual information based registration of medical images: a survey”. *IEEE Transactions on Medical Imaging. Vol XX*. 1-20.

Kadrmas, J., Casey M., Conti M., et al (2009). “Impact of Time-of-Flight on PET Tumor Detection” *J Nucl Med* 2009; (50). 1315–1323.

Kinahan P., Townsend D., Beyer T., et al. (1998). “Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner”. *Med. Phys*. (25). 2046-2053.

Kinahan, P.E., Hasegawa, B.H., Beyer, T., (2003). “X-Ray Based Attenuation Correction for Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scanners”. *Semin. Nucl. Med.* 33 166–179.

La Croix, K.J. Tsui, B.M.W. Hasegawa, B.H. Brown, J.K. (1994) “ Investigationn of the use of X-Ray CT Images for Attenuation

Compensation in SPECT". *Nuclear Science, IEEE Transactions* . Vol 41, Issue 6, Part 1. 2793 – 2799.

Lewellen, T (2010). "The Challenge of Detector Designs for PET". *Nuclear Medicine and Molecular Imaging,* 195, 301-309.

M. Defrise, D. Townsend, D. Bailey, et al. (1991) "Normalization technique for 3D PET data". *Phys. Med. Bio*. (36). 939–952.

Maes, F. Collignon, A. Vandermeulen, D. Marchal, G. Suetens P. (1997). "Multimodality Image Registration by Maximization of Mutual Information". *Medical Imagen Transaction*. Vol 16, (2).187-198.

Mankoff M. (2006). "Quantitative Analysis in Nuclear Oncologic Imaging". En Zaidi H.,(Editor) *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*. (pp 494-536). New York, Springer Science

Masuda Y., Kondo C., Matsuo Y., et al. (2009). "Comparison of Imaging Protocols for ^{18}F-FDG PET/CT in Overweight Patients: Optimizing Scan Duration Versus Administered Dose". *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE*, *50* (6), 844–848

Miles KA, Williams RE. (2008). " Warburg revisited: imaging tumor blood flow and Metabolism". *Cancer Imaging* . (8) 81–86.

Miyashita K., Takahashi N., et al. (2007). "SUV correction for injection errors in FDG-PET examination". *Ann Nucl Med, 21* :607–613

Nichols T., Jinyi Q., Evren A., et al. "Spatiotemporal Reconstruction of List-Mode PET Data". *IEEE. Transactions on medical imaging*. (21), 4, 396-404.

Nüsslin F. (2011) “The Molecular Imaging Pathway to Biomedical Physics”. En Cantone M., Hoeschen C. (Editors). *Radiation Physics for Nuclear Medicine*. (pp 7-14). Berlin, Springer-Verlag.

Nutt R., (2012). “The History of PET”. *ABT Molecular Imaging, Inc*.[en línea]. 5 de noviembre de 2012 en http://advancedbiomarker.com/pdfs/HistoryOfPet.pdf.

Oruño J., Kontaxakis G., Rubio J., et al. (2010). “Efficient Methodologies for system matrix modelling in iterative image reconstruction for rotating high-resolution PET” . *Phys.Med.Bio.* (55): 1833-1861.

Ostertag H., Kiibler W., Doll J., et al.(1989). “Measured Attenuation Correction Methods”. *EEC workshop on accuracy determination in PET*, January 19-20th. Pisa, Italy.

Phelps M. (2006). “IMAGE ANALYSIS”. En Phelps M. (Ed). *PET PHYSICS, INSTRUMENTATION, AND SCANNERS*. (pp 93-100). New York. Springer Science.

Podgorsak E.B. (2010). “Medical Physics: A Specialty and Profession”. En Podgorsak E.B (Editor). *Radiation Physics for Medical Physicists*. Berlin. Springer-Verlag

Ponzo F., (2008). “Patient Preparation and Scanning Considerations for PET and PET/CT” . En Kramer E., Ko J., et al. (Eds). *Positron emission tomography-computed tomography : a disease-oriented approach*. (pp 33-38). New York. Informa Healthcare USA, Inc.

Pratx G., Chinn G., Habte F., (2007) Fully 3-D List-Mode SEM Accelerated by Graphics Processing Units. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference* Record. M06-374.

Rahmim A., Cheng J., Blinder S., et al. (2005) “Statistical dynamic image reconstruction in state-of-the-art high-resolution PET”. *Phys. Med. Biol.* (50), 4887-4912.

Rousset G., Zaidi H. (2006). *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*. Springer Science.

Saha G. B. (2005). “Image Reconstruction, Storage and Display”. En Gopal B. Saha, *Basics of PET imaging.* (pp 59-80). New York, Springer Science Business Media, Inc.

Schöder H., Erdi Y., Chao K., et al. (2004). “Clinical Implications of Different Image Reconstruction Parameters for Interpretation of Whole-Body PET Studies in Cancer Patients”. *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, 45*, 559 –566.

Seemann M., Nekolla S., Ziegler S., et al.(2004) “PET/CT: Fundamental Principles”*. Eur J Med Res* (9) 241-246.

Seo Y., Mari C., Hasegawa B. (2008). “Technological Development and Advances in Single-Photon Emission Computed Tomography”. *Semin Nucl Med*. May; 38 (3):177-78.

Shankar L., Hoffman J., Bacharach S., et al (2006). “Consensus Recommendations for the Use of ^{18}F-FDG PET as an Indicator of Therapeutic Response in Patients in National Cancer Institute Trials”. *NCI PET GUIDELINES* (1059-1066).

Shibuya K., Yoshida E., et al.(2006) “Limit of spatial resolution in FDG-PET due to annihilation photon no-collinearity”. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006. IFMBE Proceedings* Volume 14, 2007, 1667-1671

Shirazi PH, Rayudu GV, Fordham EW (1974). "^{18}F bone scanning: review of indications and results of 1,500 scans" .*Radiology*. (112) :361–368

Shyam M. Srinivas Æ, et al (2009). "A recovery coefficient method for partial volume correction of PET images". *Ann Nucl Med* (23), 341–348

Smith N., Webb A., (2011). *Introduction to Medical Imaging. Physics, Engineering and Clinical Applications*. Cambridge University Press.

Soret M., Bacharach S., and Buvat I., (2007). "Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging". *J Nucl Med*; (48):932–945

Tarantola G., Zito F., MSc; and Gerundini P., (2003). "PET Instrumentation and Reconstruction Algorithms in Whole-Body Applications". *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE,44,* (5) 756-769

Thie, JA. (2004). "Understanding the Standardized Uptake Value, its Methods, and Implications for Usage". *Journal of Nuclear Medicine*. (45), 9, 1431-1434.

Tomic N., Thompson C., Casey M (2005). "Investigation of the Block Effect on Spatial Resolution in PET Detectors"*. IEEE Transactions on Nuclear Science* (52), 599-605.

Townsend D. (2004). "Physical Principles and Thechnology of Clinical PET Imaging". *Annals Acadeny of Medicine Singapore*, 33,133-145.

Townsend D., Beyer T. (2002). "A Combined PET/CT Scanner: The Path to True Image Fusion". *The British Journal of Radiology*, (75), S24–S30.

Turkington TG (2001). "Introduction to PET Instrumentation". *Journal of Nuclear Medicine Technology,* 29(1), 4-11.

Uesaka D., , Demura Y., Ishizaki T., et al. (2008). “Evaluation of Dual–Time-Point ^{18}F-FDG PET for Staging in Patients with Lung Cancer”. *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, 49*, (10), 1606–1612 .

Visvikis D., Griffiths D., Costa D. et al.(2005). “Clinical evaluation of 2D versus 3D whole-body PET image quality using a dedicated BGO PET scanner”. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (32).1050–1056.

Vriens D., Visser E., et al. (2010). “Methodological considerations in quantification of oncological FDG PET studies”. *European Journal on Medical Molecular Imaging, 37,* 1408-1425

Walledge R., Reader A.J., Aboagye A. “4D PET with the quad-HIDAC: Development of Dynamic List-mode EM Image Reconstruction”. *Proc. IEEE NSS-MIC*, 1716–1720.

Zaidi H., Alavi, A. (2007). “Advances in Attenuation Correction Techniques in PET”. *PET Clinical* 2, 191–217.

LOS AUTORES

LUIS ILLANES

Médico.
Especialista en Medicina Nuclear. Especialista en Isótopos Radiactivos. Especialista en Endocrinología
Profesor Adjunto, de la Asignatura Física de la Medicina Nuclear, de la Carrera de Física Médica, de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP
Profesor Adjunto, Asignatura "Laboratorio en Medicina Nuclear", de la Carrera de Física Médica, de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP
Miembro del CAAR (Consejo Asesor de Aplicaciones de Radioisótopos y Radiaciones Ionizantes) de la Autoridad Regulatoria Nuclear
E-mail *lh.illanes@gmail.com*

AMALIA PEREZ

Licenciada en Ciencias Físicas. Medalla de Oro de la Promoción 1974
Universidad Nacional del Nordeste (UNNE)
Especialista físico en instalaciones de medicina nuclear. (No.21.054/0/1/02-13. Autoridad Regulatoria Nuclear)
Profesora Titular Interina. Cátedras de Medicina Nuclear y Procesamiento Digital de Imágenes. Área de Física Médica de la Escuela de Ciencia Y Tecnología (ECYT) Universidad Nacional de San Martín (UNSAM)
Consejera Titular del Consejo de Escuela de la ECYT-UNSAM
E-mail amaliap09@gmail.com